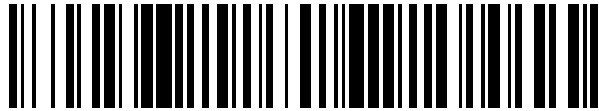


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 298**

51 Int. Cl.:

C07D 311/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2005 E 09175606 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2161261**

54 Título: **Materiales y procedimientos para el tratamiento de trastornos de la coagulación**

30 Prioridad:

08.04.2004 US 561121 P
08.04.2004 US 822129

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2013

73 Titular/es:

ARMETHEON, INC. (100.0%)
325 Sharon Park Drive, No. 303
Menlo Park, CA 94025, US

72 Inventor/es:

DRUZGALA, PASCAL y
BECKER, CYRUS

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 436 298 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Materiales y procedimientos para el tratamiento de trastornos de la coagulación

5 Antecedentes de la invención

[0001] La warfarina (cumarina) es un anticoagulante que actúa inhibiendo los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Los compuestos basados en warfarina son típicamente derivados de la 4-hidroxycumarina, tales como la 3-(α -acetoniobencil)-4-hidroxycumarina (COUMADIN). El COUMADIN y otros
10 anticoagulantes cumarínicos inhiben la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, que incluyen los Factores II, VII, IX y X. Las proteínas anticoagulantes C y S también son inhibidas por los anticoagulantes warfarínicos. Se cree que la warfarina interfiere en la síntesis de los factores de coagulación inhibiendo reductasa de epóxido de la vitamina K, inhibiendo así la regeneración de la vitamina K.

[0002] El efecto anticoagulante se observa generalmente aproximadamente 24 después de la administración de una única dosis de warfarina, y es eficaz horas durante entre 2 y 5 días. Aunque los anticoagulantes no tienen un efecto directo sobre un trombo ya establecido y no revierten el daño isquémico en el tejido, el tratamiento con anticoagulantes pretende prevenir la extensión de los coágulos ya formados y/o prevenir complicaciones tromboembólicas secundarias. Estas complicaciones pueden dar como resultado unas secuelas
15 graves y posiblemente mortales.

[0003] La FDA ha aprobado la warfarina para las siguientes indicaciones: 1) el tratamiento o la profilaxis de trombosis venosas y embolias pulmonares, 2) complicaciones tromboembólicas asociadas con una fibrilación auricular y/o una sustitución de válvula cardiaca, y 3) para reducir el riesgo de muerte, de infarto de miocardio
25 recurrente y de apoplejía o de embolia sistémica tras un infarto de miocardio.

[0004] Con la administración de warfarina se han relacionado varios efectos adversos. Éstos incluyen una hemorragia mortal o no mortal de cualquier tejido u órgano, y complicaciones hemorrágicas tales como parálisis. Otros efectos adversos incluyen parestesias, incluyendo sensación de frío y escalofríos; cefalea; dolor pectoral, abdominal, articular, muscular o de otro tipo; mareos; falta de aliento; dificultad para respirar o para tragar; hinchamiento, debilidad o hipertensión inexplicables, o choque inexplicable. Otras reacciones adversas referidas incluyen reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, microembolización sistémica por colesterol, síndrome del dedo azul, hepatitis, lesión hepática colestática, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas, vasculitis, edema, fiebre, exantema, dermatitis, incluyendo erupciones vesiculares, urticaria, dolor abdominal incluyendo cólicos,
35 flatulencia/meteorismos, fatiga, letargia, malestar, astenia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor, cefalea, mareos, disgeusia, prurito, alopecia e intolerancia al frío.

[0005] La toxicidad farmacológica es una consideración importante en el tratamiento de seres humanos y de animales. Los efectos secundarios tóxicos resultantes de la administración de fármacos incluyen varios estados
40 que varían desde febrícula hasta la muerte. La terapia farmacológica está justificada únicamente cuando los beneficios del protocolo de tratamiento superan los potenciales riesgos asociados con el tratamiento. Los factores sopesados por el médico incluyen el impacto cualitativo y cuantitativo del fármaco que se va a usar, así como la evolución resultante si el fármaco no es administrado al individuo. Otros factores considerados incluyen el estado físico del paciente, el estadio de la enfermedad y su historial de progresión, y cualquiera de los efectos adversos
45 conocidos asociados con un fármaco.

[0006] La eliminación del fármaco es el resultado de la actividad metabólica sobre el fármaco y la subsiguiente excreción del fármaco fuera del cuerpo. La actividad metabólica puede tener lugar dentro del suministro vascular y/o dentro de compartimentos celulares o de órganos. El hígado es el sitio principal del metabolismo de los
50 fármacos. El proceso metabólico puede ser dividido en metabolismo primario y secundario, también denominado metabolismo de fase 1 y metabolismo de fase 2. En el metabolismo de fase 1, el fármaco es alterado químicamente mediante una oxidación, una reducción, una hidrólisis o cualquier combinación de los procesos mencionados anteriormente, y habitualmente produce un producto más polar que el fármaco parental. En el metabolismo de fase 2, los productos de reacción de la fase 1 se combinan con sustratos endógenos, por ejemplo, ácido glucurónico,
55 para producir un producto de adición o de conjugación que es incluso más hidrófilo que el producto de la fase 1 y que se elimina fácilmente en la bilis o en la orina. En algunos casos, un fármaco puede experimentar únicamente un metabolismo de fase 2 (conjugación), en otros casos un fármaco puede ser eliminado sin carga. La primera etapa de dichas reacciones sintéticas es a menudo una conjugación oxidativa realizada por el sistema del citocromo P450 (CYP450). Los metabolitos formados en las reacciones de fase 2 son típicamente el producto de una reacción de
60 conjugación realizada por una enzima transferasa. Estas reacciones incluyen glucuronidación, conjugación con

aminoácidos, acetilación, sulfoconjugación y metilación.

[0007] Las enzimas del citocromo P450 de mamíferos (CYP450), incluyendo el CYP450 humano, son proteínas unidas a membrana que contienen un grupo hemo, que fueron descubiertas originalmente en los microsomas de hígado de rata. Para funcionar, las enzimas del CYP450 necesitan una fuente de electrones. Existen dos tipos diferentes de cadenas de transferencia de electrones para las CYP450s. Éstas dependen de la ubicación de la enzima en la célula. Algunas P450s se encuentran en la membrana mitocondrial interna, y otras se encuentran en el retículo endoplásmico (ER). La proteína que dona los electrones a las CYP450s del ER se denomina reductasa de NADPH del citocromo P450. La ferredoxina es el donante inmediato de electrones a las CYP450s de la mitocondria (CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP24, CYP27A1, CYP27B1, CYP27C1). El NADPH es la fuente de los electrones que fluyen desde la reductasa de ferredoxina a la ferredoxina, y después a las CYP450. Unas pocas P450s también pueden aceptar electrones de citocromo b5.

[0008] Los polimorfismos (diferencias en las secuencias de ADN encontradas en un 1% o más de una población) pueden dar lugar a diferencias en el metabolismo de los fármacos, por lo que son características importantes de los genes de las CYP450 en los seres humanos. La CYP2C 19 tiene un polimorfismo que modifica la capacidad de la enzima para metabolizar la mefenitoína (un fármaco marcador). En la raza caucásica, el polimorfismo para el fenotipo metabolizador lento sólo se observa en el 3% de la población. Sin embargo, se observa en el 20% de la población asiática. Debido a esta diferencia, es importante ser consciente de la raza de una persona cuando se administran fármacos que son metabolizados de forma diferente por diferentes poblaciones. Algunos fármacos que tienen un estrecho margen de dosis eficaz antes de que se vuelvan tóxicos podrían ser sobredosificados en un metabolizador lento.

[0009] La CYP2D6 es quizás la mejor estudiada P450 con un polimorfismo en el metabolismo de fármacos. Esta enzima es responsable de más de 70 oxidaciones diferentes de fármacos. Dado que puede que no haya otra forma de eliminar estos fármacos del sistema, los metabolizadores lentos pueden tener un gran riesgo de reacciones adversas a fármacos. Los sustratos de la CYP2D6 incluyen antiarrítmicos (Flecainida, Mexiletina, Propafenona), antidepresivos (Amitriptilina, Paroxetina, Venlafaxina, Fluoxetina, Trazadona), antipsicóticos (Clorpromacina, Haloperidol, Toridacina), betabloqueantes (Labetalol, Timolol, Propanolol, Pindolol, Metoprolol), analgésicos (Codeína, Fentanilo, Meperidina, Oxiconona, Propoxifeno), y otros muchos fármacos. La CYP2E1 es inducida en alcohólicos. Existe un polimorfismo asociado con este gen que es más común en la población china.

[0010] La subfamilia CYP3A es una de las más importantes familias metabolizadoras de fármacos en los seres humanos. La CYP3A4 es "la CYP450 expresada más abundantemente en el hígado humano". La CYP3A4 (Arch. Biochem. Biophys. 369, 11 - 23 1999) es conocida por metabolizar más de 120 fármacos diferentes, por ejemplo, paracetamol, codeína, ciclosporina A, diazepam, eritromicina, lidocaína, lovastatina, taxol, cisaprida, terfenadina y warfarina, por nombrar unos pocos.

[0011] El número de reacciones adversas a fármacos (ADRs) en EE.UU. ha ascendido drásticamente en los últimos años y representa actualmente un problema crítico nacional de salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una ADR como "una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria y se produce a unas dosis usadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función biológica". Para destacar la importancia del error en la génesis de las ADRs y el hecho de que la mayoría de las ADRs (30 - 80%) pueden prevenirse, una definición más reciente de una ADR es "un daño apreciable o una reacción desagradable, resultante de una intervención relacionada con el uso de un producto medicinal, que predice el riesgo en futuras administraciones y garantiza la prevención o el tratamiento específico, o la alteración del régimen de dosificación, o el abandono del producto."

[0012] Debido a que las ADRs son una importante fuente de morbilidad y mortalidad en nuestro sistema sanitario, la reducción de la incidencia de las ADRs se ha convertido en una prioridad nacional (FDA, Center for Drug Evaluation and Research). Según algunas estimaciones formales, se producen más de 2,5 millones de ADRs cada año en hospitales, ambulatorios y clínicas, dando como resultado más de 106.000 muertes, y un coste anual para la economía de los EE.UU. de \$136B en morbilidad y mortalidad relacionadas con fármacos. Este gasto es mayor que el coste anual de enfermedades cardiovasculares y diabetes en los EE.UU. Además, las tasas de mortalidad estimadas relacionadas con las ADRs hacen que sean la cuarta causa de muerte en este país.

[0013] Muchas ADRs surgen del hecho de que la mayoría de los fármacos desarrollados por la industria farmacéutica interactúan significativamente con los componentes del sistema CYP, tanto basándose en ellos para su metabolismo como inhibiendo o induciendo varias fracciones del CYP. En otras palabras, debido a que muchas clases importantes de fármacos (por ejemplo, antihipertensores, antihistamínicos, antidepresivos, inmunosupresores,

estatinas) interactúan con el sistema CYP, éste puede actuar como un "cuello de botella" para un metabolismo y una eliminación seguros de estos agentes, y produce efectos tóxicos. Con respecto al metabolismo de fármacos, dos fracciones del sistema CYP merecen especial atención: CYP3A4 y CYP2D6. Aproximadamente la mitad de todos los fármacos conocidos interactúan con la CYP3A4. De forma análoga, la fracción enzimática CYP2D6, cuya actividad es altamente dependiente de la genética (polimorfismos genéticos), metaboliza un tercio de los fármacos de uso clínico. Ambas enzimas están implicadas en el metabolismo de compuestos warfarínicos.

[0014] La gran mayoría (70 - 90%) de las ADRs se producen como prolongaciones de sus efectos farmacológicos esperados (farmacología exagerada). Esto es particularmente relevante en el uso de la warfarina, dado que la prolongación del efecto farmacológico de la warfarina es una hemorragia. Aunque hay muchos factores diferentes que pueden contribuir al desarrollo de ADRs, un metabolismo de los fármacos alterado que conduce a unos elevados niveles de fármaco, ya sea debido a alteraciones genéticas en la actividad enzimática y/o a una disfunción orgánica (hígado, riñón), juega un papel particularmente importante en la génesis de las ADRs.

[0015] La terapia farmacológica que usa warfarina es particularmente difícil debido a que el metabolismo de la warfarina es complejo y está sometido a interacciones con otros fármacos en un hospedador, incluyendo fármacos que son prescritos habitualmente en pacientes que padecen fibrilación auricular, tales como amiodarona, por ejemplo. La warfarina es una mezcla de enantiómeros con diferentes actividades intrínsecas sobre la enzima reductasa de epóxido de la vitamina K (VKER). Estos enantiómeros tienen diferentes vías metabólicas que usan diferentes isoenzimas de la CYP450. El sistema metabólico de la CYP450 es altamente inducible o represible por los factores externos de un hospedador, tales como la dieta y otras medicaciones. También, el sistema de la CYP450 está sometido a muchas variaciones genéticas y tiene una baja capacidad y es fácilmente saturable. Por estas razones, el metabolismo de la warfarina está sometido a unas variaciones impredecibles, y cada enantiómero tiene una tasa metabólica diferente y diferentes potencias sobre la enzima VKER.

[0016] Además, la actividad de la warfarina sobre la enzima VKER da como resultado la inhibición de los factores de coagulación II, VII, IX, y X, que por sí mismos tienen semividas diferentes, variando entre horas (factor VII) y días (factor X). Debido a esta compleja situación, el efecto farmacológico (aumento del tiempo de coagulación) de la warfarina sólo se hace apreciable entre 5 y 10 días después de una dosis. Por lo tanto, es fácil comprender por qué la terapia con warfarina es extremadamente difícil de predecir y por qué los pacientes tienen un elevado riesgo de complicaciones por hemorragias, incluyendo la muerte. En el estado actual de la terapia con warfarina, los pacientes tratados con warfarina deben acudir al laboratorio de coagulación una vez a la semana con objeto de ser monitorizados y con objeto de detectar cualquier riesgo temprano de complicaciones por hemorragias. Incluso con este estricto sistema de control, muchos pacientes en tratamiento con warfarina mueren cada año debido a complicaciones por hemorragias.

[0017] Los potenciales problemas clínicos y los riesgos empresariales relacionados con el desarrollo de fármacos que deben pasar a través del metabolismo "en batería" del P450 están notablemente aumentados en los EE.UU. por los dos siguientes hechos: 1) el número de prescripciones realizadas en este país ha aumentado hasta aproximadamente 3.000 millones al año o 10 por persona, y 2) los pacientes, particularmente aquellos con unos problemas médicos más largos y complejos, tienden a tomar múltiples medicaciones. Este último aspecto es importante debido a que la incidencia de las ADRs aumenta exponencialmente cuando los sujetos toman más de cuatro fármacos. Aunque es una buena costumbre evitar la polimedicación, en muchos casos esto no es posible debido a que los pacientes requieren diferentes clases de fármacos para tratar eficazmente condiciones médicas complejas.

[0018] El paisaje de I+D de los fármacos está repleto de fármacos fracasados que fueron retirados por la FDA porque provocaban unas ADRs mortales que implicaban el metabolismo de la CYP. Estos fármacos eran clínicamente eficaces y en muchos casos comercialmente exitosos. Algunos fármacos notables que fueron retirados debido a muertes relacionadas con ADR que implicaban el metabolismo por la CYP450 incluyen terfenadina (febrero de 1998), astemizol (julio de 1999) y cisaprida (enero de 2000). En cada uno de estos casos, las interacciones farmacológicas que implicaban a la CYP3A4 provocaban que las concentraciones del agente farmacéutico aumentaran hasta tal punto que inhibía significativamente un tipo de canal de potasio en particular del corazón denominado I_{Kr} , que a su vez, prolongaba el intervalo QT y provocaba una forma potencialmente mortal de taquiarritmia ventricular denominada *torsades de pointes*.

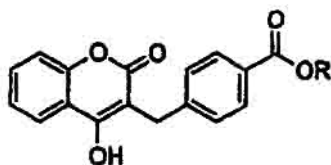
[0019] Por lo tanto es altamente deseable un análogo de warfarina que tenga una tasa metabólica controlada y predecible, que no dependa de la CYP450, y sería una importante adición al arsenal terapéutico de fármacos disponibles para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular. Algunos análogos de warfarina han sido publicados previamente. Véase, por ejemplo, el documento WO 02/085882, que se incorpora al presente

documento como referencia.

Resumen de la invención

5 **[0020]** La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que son útiles como anticoagulantes o útiles en una terapia anticoagulante.

10 **[0021]** Según la presente invención se proporciona un compuesto según la Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos de la coagulación,



Fórmula VI,

15 en la que

R es alquilo C₁-C₈ sustituido con al menos un halógeno;

R es alquilo C₂-C₈ sustituido con al menos un halógeno;

20 R es alquilo C₃-C₇ sustituido con al menos un halógeno; o

R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos un halógeno.

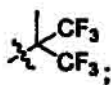
25 **[0022]** R puede elegirse de entre:

R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos un grupo flúor;

R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos dos grupos flúor;

30 R es un grupo terc-butilo con al menos seis grupos flúor;

R es



35 o

R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos un grupo cloro.

40 **[0023]** El compuesto de la invención es útil en un procedimiento para tratar a un paciente que tiene un trastorno de la coagulación o que está en riesgo de desarrollar un trastorno de la coagulación y que está en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

45 **[0024]** También se describen procedimientos de preparación de los compuestos de interés, así como de intermedios útiles en la preparación de los compuestos de interés.

[0025] Cualquier asunto en cuestión descrito en la solicitud que no esté cubierto por el ámbito de la Reivindicación 1 se ha proporcionado como referencia de fondo.

50 Breve descripción de los dibujos

[0026]

La Figura 1 muestra la actividad inhibidora de la VKER del ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil) propiónico.

5

La Figura 2 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 2,2,3,3,3-pentafluoro-propil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

La Figura 3 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 3,3,3-trifluoro-propil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

10

La Figura 4 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metil-propil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

La Figura 5 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 4-fluoro-bencilo éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

15

La Figura 6 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 2-(4-fluoro-fenoxi) etil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

20

La Figura 7 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

La Figura 8 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

25

La Figura 9 muestra la actividad inhibidora de la VKER del 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometiletil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

La Figura 10 muestra la actividad inhibidora de la VKER de la warfarina.

30

La Figura X1 muestra la actividad inhibidora de la VKER del ácido 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil] benzoico.

La Figura 12 muestra el efecto de la fluoración sobre el metabolismo del citocromo P450 y de la esterasa en microsomas humanos agrupados. Se muestran las proporciones entre las áreas de los picos para las incubaciones microsomales en presencia (barras continuas) o en ausencia (barras discontinuas) de NADPH. Las barras continuas representan el CYP450 + la esterasa, y las barras discontinuas representan la esterasa sola.

35

La Figura 13 muestra el efecto de la fluoración sobre el metabolismo del citocromo P450 y de la esterasa en microsomas humanos agrupados. Se muestran las proporciones entre las áreas de los picos para las incubaciones microsomales en presencia (barras continuas) o en ausencia (barras discontinuas) de NADPH. Las barras continuas representan el CYP450 + la esterasa, y las barras discontinuas representan la esterasa sola.

40

La Figura 14 muestra la desaparición de un compuesto parental en microsomas humanos agrupados que contienen NADPH, en ausencia (barras continuas) de paraoxon, o en presencia (barras discontinuas) de paraoxon, un conocido inhibidor de la esterasa.

45

Descripción detallada

50

[0027]**Formula II**

55 en la que:

n es 0, 1 ó 2;

R₁ es H o CH₂COOH;

60

R₃, en cada aparición, es independientemente halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

y

R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente H, -(alquilo C₀-C₆)-COR₅, -(alquilo C₁-C₆)-COR₅, - (alquilo C₀-C₆)-O-R₆,
5 halógeno, OH, amino, mono o dialquilamino, hidroxialquilo, haloalquilo C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄, en las que

R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄), o -SO₂-fenilo, OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH, en los que las
10 porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino; y

R₆ es alcanoílo C₁-C₆, fenilalcanoílo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)-O-fenilo, fenilalquilo C₁-C₆ o fenilo, en las que las
15 porciones alquilo de los grupos alcanoílo están opcionalmente sustituidas con uno o más halógenos, y en las que grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0028] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-a, es decir, compuestos de fórmula
20 II, en la que R₁ es H.

[0029] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-b, es decir, compuestos de fórmula II-a, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

25 **[0030]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-c, es decir, compuestos de fórmula II-b, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH,
30 haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0031] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-d, es decir, compuestos de fórmula II-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una
35 posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0032] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-e, es decir, compuestos de fórmula II-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄), o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH,
40 haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0033] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-f, es decir, compuestos de fórmula II-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino
45

[0034] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-g, es decir, compuestos de fórmula II-b, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino o haloalcoxi C₁-C₆.

[0035] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-h, es decir, compuestos de fórmula II-g, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

55

[0036] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-i, es decir, compuestos de fórmula II-b, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

[0037] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-j, es decir, compuestos de fórmula II-i, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en la que cada halógeno es
60

independientemente F o Cl.

[0038] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-k, es decir, compuestos de fórmula II-j, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

5

[0039] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-l, es decir, compuestos de fórmula II-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en la que cada halógeno es independientemente F o Cl.

10

[0040] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-l1, es decir, compuestos de fórmula II-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.

[0041] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-m, es decir, compuestos de fórmula II-1, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ preferiblemente cada halógeno es F.

[0042] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-n, es decir, compuestos de fórmula II-1, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.

20

[0043] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-o, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, II-j, II-k, II-l, II-l1, II-m, o II-n, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H.

[0044] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-p, es decir, compuestos de fórmula II-o, en los que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

[0045] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q, es decir, compuestos de fórmula II-o, en los que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.

[0046] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-o, II-p o II-q, en las que n es 1.

[0047] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q2, es decir, compuestos de fórmula II-q1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

[0048] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q3, es decir, compuestos de fórmula II-q2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

40

[0049] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q4, es decir, compuestos de fórmula II-q3, en la que R₃ es halógeno.

[0050] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q5, es decir, compuestos de fórmula II-q3, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

[0051] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q6, es decir, compuestos de fórmula II-q3, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0052] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-o, II-p o II-q, en las que n es 0.

[0053] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q8, es decir, un compuesto según la fórmula II-a, en la que R₂₀ es (alquilo C₀-C₆)-OR₆.

55

[0054] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q9, es decir, compuestos de fórmula II-q8, en la que R₆ es alcanoilo C₁-C₆, en la que la porción alquilo del grupo alcanoilo grupo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(alquilo C₁-C₄)-fenilo, -(alcanoilo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en la que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃),

60

haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.

[0055] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q10, es decir, un compuesto según la fórmula II-q9, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

5

[0056] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q11, es decir, un compuesto según la fórmula II-q10, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₄)-O-R₆.

[0057] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-q8, II-q9, II-q10, o II-q11, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H.

10

[0058] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q13, es decir, compuestos de fórmula II-q12, en los que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

15

[0059] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q14, es decir, compuestos de fórmula II-q12, en los que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.

[0060] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-q8, II-q9, II-q10, II-q11, II-q12, II-q13 o II-q14, en las que n es 1.

20

[0061] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q16, es decir, compuestos de fórmula II-q15, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

25

[0062] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q17, es decir, compuestos de fórmula II-q16, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0063] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q18, es decir, compuestos de fórmula II-q17, en la que R₃ es halógeno.

30

[0064] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q19, es decir, compuestos de fórmula II-q17, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

35

[0065] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q20, es decir, compuestos de fórmula II-q17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0066] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-q21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-q8, II-q9, II-q10, II-q11, II-q12, II-q13 o II-q14, en las que n es 0.

40

[0067] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-r, es decir, compuestos de fórmula II, en la que R₁ es CH₂COOH.

[0068] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-s, es decir, compuestos de fórmula II-r, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

45

[0069] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-t, es decir, compuestos de fórmula II-s, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

50

[0070] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-u, es decir, compuestos de fórmula II-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

55

[0071] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-v, es decir, compuestos de

60

fórmula II-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

5

[0072] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-w, es decir, compuestos de fórmula II-t, en los que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino

10

[0073] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-x, es decir, compuestos de fórmula II-s, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

15

[0074] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-y, es decir, compuestos de fórmula II-x, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

[0075] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-z, es decir, compuestos de fórmula II-s, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

20

[0076] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-aa, es decir, compuestos de fórmula II-z, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en la que cada halógeno es independientemente F o Cl.

25

[0077] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-bb, es decir, compuestos de fórmula II-aa, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

[0078] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-cc, es decir, compuestos de fórmula II-z, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en la que cada halógeno es independientemente F o Cl.

30

[0079] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-dd, es decir, compuestos de fórmula II-cc, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ ó -CH(OH)CF₃.

35

[0080] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ee, es decir, compuestos de fórmula II-cc en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ preferiblemente cada halógeno es F.

40

[0081] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ff, es decir, compuestos de fórmula II-cc, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.

45

[0082] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-gg, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-r, II-s, II-t, II-u, II-v, II-w, II-x, II-y, II-z, II-aa, II-bb, II-cc, II-dd, II-ee o II-ff, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H.

[0083] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-hh, es decir, compuestos de fórmula II-gg, en los que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

50

[0084] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii, es decir, compuestos de fórmula II-gg, en los que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.

55

[0085] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-gg, II-hh o II-ii, en las que n es 1.

[0086] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii2, es decir, compuestos de fórmula II-ii1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

60

- [0087]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii3, es decir, compuestos de fórmula II-ii2, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 u OCF_3 .
- 5 **[0088]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii4, es decir, compuestos de fórmula II-ii3, en la que R_3 es halógeno.
- [0089]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii5, es decir, compuestos de fórmula II-ii2, en la que R_3 es OH, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .
- 10 **[0090]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii6, es decir, compuestos de fórmula II-ii2, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .
- [0091]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-gg, II-hh o II-ii, en las que n es 0.
- 15 **[0092]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii8, es decir, un compuesto según la fórmula II-r, en la que R_{20} es (alquilo C_0-C_6)- OR_6 .
- 20 **[0093]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii9, es decir, compuestos de fórmula II-ii8, en la que R_6 es alcanoilo C_1-C_6 , en los que la porción alquilo del grupo alcanoilo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser -(alquilo C_1-C_4)-fenilo, - (alcanoilo C_1-C_4)-fenilo, o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, OH, haloalquilo C_1-C_4 (tal como CF_3), haloalcoxi C_1-C_4 (tal como OCF_3), amino, o mono o dialquilamino C_1-C_6 .
- 25 **[0094]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii10, es decir, un compuesto según la fórmula II-ii9, en la que R_{20} es -(alquilo C_0-C_6)- $O-R_6$.
- 30 **[0095]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii11, es decir, un compuesto según la fórmula II-ii10, en la que R_{20} es -(alquilo C_0-C_4)- $O-R_6$.
- [0096]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-ii8, II-ii9, II-ii10 o II-ii11, en las que al menos uno de R_{30} y R_{40} es H.
- 35 **[0097]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii13, es decir, compuestos de fórmula II-ii12, en la que uno de R_{30} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), CF_3 u OCF_3 .
- 40 **[0098]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii14, es decir, compuestos de fórmula II-ii12, en la que ambos de R_{30} y R_{40} son H.
- [0099]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-ii8, II-ii9, II-ii10, II-ii11, II-ii12, II-ii13 o II-ii14, en las que es 1.
- 45 **[0100]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii16, es decir, compuestos de fórmula II-ii15, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 .
- 50 **[0101]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii17, es decir, compuestos de fórmula II-ii16, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 u OCF_3 .
- [0102]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii18, es decir, compuestos de fórmula II-ii17, en la que R_3 es halógeno.
- 55 **[0103]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii19, es decir, compuestos de fórmula II-ii17, en la que R_3 es OH, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .
- [0104]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii20, es decir, compuestos de fórmula II-ii17, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .
- 60

[0105] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ii21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-ii8, II-ii9, II-ii10, II-ii11, II-ii12, II-ii13 o II-ii14, en las que n es 0.

5 **[0106]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-jj, es decir, compuestos de fórmula II, en la que R₁ es H y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

[0107] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-kk, es decir, compuestos de fórmula II-jj, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente
10 OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

15 **[0108]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ll, es decir, compuestos de fórmula II-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacínilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

20 **[0109]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-mm, es decir, compuestos de fórmulas II-kk, en las que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH,
25 haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0110] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-nn, es decir, compuestos de fórmula II-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las
30 porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0111] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-oo, es decir, compuestos de
35 fórmulas II-jj, en las que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

[0112] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-pp, es decir, compuestos de fórmula II-oo, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

40 **[0113]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-qq, es decir, compuestos de fórmula II-jj, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

[0114] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-rr, es decir, compuestos de fórmula II-qq, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en la que cada halógeno es
45 independientemente F o Cl.

[0115] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ss, es decir, compuestos de fórmula II-rr, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

50 **[0116]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-tt, es decir, compuestos de fórmula II-qq, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en la que cada halógeno es independientemente F o Cl.

55 **[0117]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-uu, es decir, compuestos de fórmula II-tt, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ ó -CH(OH)CF₃.

[0118] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-vv, es decir, compuestos de fórmula II-tt, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ preferiblemente cada halógeno es F.

60

[0119] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ww, es decir, compuestos de fórmula II-tt, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.

5 **[0120]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-jj, II-kk, II-ll, II-mm, II-nn, II-oo, II-pp, II-qq, II-rr, II-ss, II-tt, II-uu, II-vv o II-ww, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H.

10 **[0121]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-yy, es decir, compuestos de fórmula II-xx, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilanilino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

15 **[0122]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz, es decir, compuestos de fórmula II-xx, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.

[0123] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-xx, II-yy o II-zz, en las que n es 1.

20 **[0124]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz2, es decir, compuestos de fórmula II-zz1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

25 **[0125]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz3, es decir, compuestos de fórmula II-zz2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0126] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz4, es decir, compuestos de fórmula II-zz3, en la que R₃ es halógeno.

30 **[0127]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz5, es decir, compuestos de fórmula II-zz3, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

[0128] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz6, es decir, compuestos de fórmula II-zz3, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

35 **[0129]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-xx, II-yy o II-zz, en las que n es 0.

[0130] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz8, es decir, un compuesto según la fórmula II, en la que R₁ es H, y R₃₀ es (alquilo C₀-C₆)-OR₆.

40 **[0131]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz9, es decir, compuestos de fórmula II-zz8, en la que R₆ es alcanoílo C₁-C₆, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(alquilo C₁-C₄)-fenilo, -(alcanoílo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en la que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.

50 **[0132]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II- , zz10, es decir, un compuesto según la fórmula II-zz9, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-OR₆.

[0133] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz11, es decir, un compuesto según la fórmula H-zz10, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₄)-OR₆.

55 **[0134]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-zz8, II-zz9, II-zz10, o II-zz11, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H.

[0135] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz13, es decir, compuestos de fórmula II-zz12, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

60

[0136] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz14, es decir, compuestos de fórmula II-zz12, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.

[0137] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-zz8, II-zz9, II-z10, II-zz11, II-zz12, II-zz13 o II-zz14, en las que n es 1.

[0138] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz16, es decir, compuestos de fórmula II-zz15, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

10

[0139] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz17, es decir, compuestos de fórmula II-zz16, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0140] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz18, es decir, compuestos de fórmula II-zz17, en la que R₃ es halógeno.

[0141] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz19, es decir, compuestos de fórmula II-zz17, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

[0142] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz20, es decir, compuestos de fórmula II-zz17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0143] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-zz21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-zz8, II-zz9, H-zz10, II-zz11, II-zz12, II-zz13 o II-zz14, en las que n es 0.

25

[0144] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-aaa, es decir, compuestos de fórmula II, en la que R₁ es CH₂COOH y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

[0145] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-bbb, es decir, compuestos de fórmula II-aaa, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

35

[0146] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ccc, es decir, compuestos de fórmula II-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

40

[0147] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ddd, es decir, compuestos de fórmula II-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

45

[0148] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-eee, es decir, compuestos de fórmula II-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

50

[0149] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-fff, es decir, compuestos de fórmula II-aaa, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

55

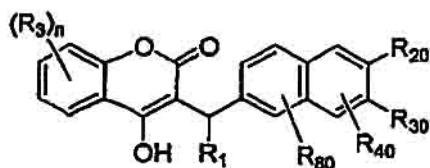
[0150] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ggg, es decir, compuestos de fórmula II-fff, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

60

- [0151]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-hhh, es decir, compuestos de fórmula II-aaa, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.
- [0152]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-iii, es decir, compuestos de fórmula II-hhh, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- [0153]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-jjj, es decir, compuestos de fórmula II-iii, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.
- [0154]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-kkk, es decir, compuestos de fórmula II-hhh, en la que R₅ es -C H (CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -C H (C H₃)c(halógeno)₃, -GH (C (halógeno)₃)₂, -C (CH₃)C(halógeno)₃ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- [0155]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmulas II-III, es decir, compuestos de fórmula II-kkk, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
- [0156]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-mmm, es decir, compuestos de fórmula II-kkk en la que R₅ es -C(CH₃)C(halógeno)₃, preferiblemente cada halógeno es F.
- [0157]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-nnn, es decir, compuestos de fórmula II-kkk, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
- [0158]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ooo, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-aaa, II-bbb, II-ccc, II-ddd, II-eee, II-fff, II-ggg, II-hhh, II-iii, II-jjj, II-kkk, II-III, II-mmm o II-nnn, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H.
- [0159]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ppp, es decir, compuestos de fórmula II-ooo, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0160]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-qqq, es decir, compuestos de fórmula II-ooo, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.
- [0161]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-rrr, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-ooo, II-ppp o II-qqq, en las que n es 1.
- [0162]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-sss, es decir, compuestos de fórmula II-rrr, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- [0163]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-ttt, es decir, compuestos de fórmula II-sss, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- [0164]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-uuu, es decir, compuestos de fórmula II-ttt, en la que R₃ es halógeno.
- [0165]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-vvv, es decir, compuestos de fórmula II-ttt, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0166]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-www, es decir, compuestos de fórmula II-ttt, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
- [0167]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-ooo, II-ppp o II-qqq, en las que n es 0.
- [0168]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula TI-xxx1, es decir, un compuesto

según la fórmula II, en la que R_1 es $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, y R_{30} es (alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$)- OR_6 .

- [0169]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx2, es decir, compuestos de fórmula II-xxx1, en la que R_6 es alcanoílo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está
5 sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)-fenilo, -(alcanoílo $\text{C}_1\text{-C}_4$)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (tal como CF_3), haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ (tal como OCF_3), amino, o mono o dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$.
- 10 **[0170]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx3, es decir, un compuesto según la fórmula II-xxx2, en la que R_{30} es -(allico $\text{C}_0\text{-C}_6$)- OR_6 .
- [0171]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx4, es decir, un compuesto según la fórmula II-xxx3, en la que R_{30} es -(alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$)- OR_6 .
- 15 **[0172]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx5, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-xxx1, II-xxx2, II-xxx3 o II-xxx4, en las que al menos uno de R_{20} y R_{40} es H.
- [0173]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx6, es decir,
20 compuestos de fórmula II-xxx5, en la que uno de R_{20} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), CF_3 u OCF_3 .
- [0174]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx7, es decir, compuestos de fórmula II-xxx5, en la que ambos de R_{20} y R_{40} son H.
- 25 **[0175]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx8, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-xxx1, II-xxx2, II-xxx3, II-xxx11, II-xxx4, II-xxx5 o II-xxx6, en las que n es 1.
- [0176]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx9, es decir,
30 compuestos de fórmula II-xxx8, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$.
- [0177]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx10, es decir, compuestos de fórmula II-xxx9, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, CF_3 u OCF_3 .
- 35 **[0178]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx11, es decir, compuestos de fórmula II-xxx10, en la que R_3 es halógeno.
- [0179]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx12, es decir, compuestos
40 de fórmula II-cxx10, en la que R_3 es OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$.
- [0180]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx13, es decir, compuestos de fórmula II-xxx10, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .
- 45 **[0181]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula II-xxx14, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas II-xxx1, II-xxx2, II-xxx3, II-xxx4, II-xxx5, II-xxx6 o II-xxx7, en las que n es 0.
- [0182]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III, es decir, compuestos de fórmula I, en la que Ar es un grupo naftilo opcionalmente sustituido de la fórmula:
- 50



Fórmula III

en la que:

n es 0, 1 ó 2;

5 R₁ es H o CH₂COOH;

R₃, en cada aparición, es independientemente halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

10 y

R₂₀, R₃₀, R₄₀, y R₈₀ son independientemente H, -(alquilo C₀-C₆)-COR₅, (alquilo C₀-C₆)-O-R₆, halógeno, OH, amino, mono o dialquilamino, hidroxialquilo, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, en las que

15 R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 OH, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino; y

R₆ es alcanoílo C₁-C₆, fenilalcanoílo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)-O-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

25

[0183] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-a, es decir, compuestos de fórmula III, en la que R₁ es H.

[0184] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-b, es decir, compuestos de fórmula III-a, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

[0185] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-c, es decir, compuestos de fórmula III-b, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0186] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-d, es decir, compuestos de fórmula III-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, o piperacínilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0187] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-e, es decir, compuestos de fórmula III-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

50

[0188] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-f, es decir, compuestos de fórmula III-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0189] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-g, es decir, compuestos de fórmula III-b, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

60

- [0190]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-h, es decir, compuestos de fórmula III-g, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.
- [0191]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-i, es decir, compuestos de fórmula III-b, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.
- [0192]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-j, es decir, compuestos de fórmula III-i, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 10 **[0193]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-k, es decir, compuestos de fórmula III-j, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.
- [0194]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-l, es decir, compuestos de fórmula III-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 15 **[0195]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-11, es decir, compuestos de fórmula III-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -CCCH₃(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
- 20 **[0196]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-m, es decir, compuestos de fórmula III-1, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.
- 25 **[0197]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-n, es decir, compuestos de fórmula III-1, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
- [0198]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-o, es decir, compuestos según 30 una cualquiera de las fórmulas III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i, III-j, III-k, III-l, III-11, III-m o III-n, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- [0199]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-p, es decir, compuestos de fórmula III-o, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino 35 (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0200]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q, es decir, compuestos de fórmula III-o, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.
- 40 **[0201]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-o, III-p o III-q, en las que n es 1.
- [0202]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q2, es decir, compuestos de fórmula III-q1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o 45 haloalcoxi C₁-C₂.
- [0203]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q3, es decir, compuestos de fórmula III-q2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- 50 **[0204]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q4, es decir, compuestos de fórmula III-q3, en la que R₃ es halógeno.
- [0205]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q5, es decir, compuestos de fórmula III-q3, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- 55 **[0206]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q6, es decir, compuestos de fórmula III-q3, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
- [0207]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q7, es decir, compuestos 60 según una cualquiera de las fórmulas III-o, III-p o III-q, en las que n es 0.

[0208] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q8, es decir, un compuesto según la fórmula III-a, en la que R_{20} es $-(\text{alquilo } C_0-C_6)\text{-O-}R_6$.

5 **[0209]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q9, es decir, compuestos de fórmula III-q8, en la que R_6 es alcanoílo C_1-C_6 , en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser $-(\text{alquilo } C_1-C_4)\text{-fenilo}$, $-(\text{alcanoílo } C_1-C_4)\text{-fenilo}$ o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, OH, haloalquilo C_1-C_4 (tal como CF₃), haloalcoxi C_1-C_4 (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C_1-C_6 .

[0210] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q10, es decir, un compuesto según la fórmula III-q9, en la que R_{20} es $-(\text{alquilo } C_0-C_6)\text{-O-}R_6$.

15 **[0211]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q11, es decir, un compuesto según la fórmula III-q10, en la que R_{20} es $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-O-}R_6$.

[0212] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-q8, III-q9, III-q10 o III-q11, en las que al menos uno de R_{30} y R_{40} es H; y R_{80} es H, Cl u OCF₃.

[0213] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q13, es decir, compuestos de fórmula III-q12, en la que uno de R_{30} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), CF₃ u OCF₃.

25 **[0214]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q14, es decir, compuestos de fórmula III-q12, en la que ambos de R_{30} y R_{40} son H.

[0215] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-q8, III-q9, III-q10, III-q11, III-q12, III-q13 o III-q14, en las que n es 1.

[0216] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q16, es decir, compuestos de fórmula III-q15, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 .

35 **[0217]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q17, es decir, compuestos de fórmula III-q16, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF₃ u OCF₃.

[0218] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q18, es decir, compuestos de fórmula III-q17, en la que R_3 es halógeno.

[0219] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q19, es decir, compuestos de fórmula III-q17, en la que R_3 es OH, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .

45 **[0220]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q20, es decir, compuestos de fórmula III-q17, en la que R_3 es CF₃ u OCF₃.

En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-q21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-q8, III-q9, III-q10, III-q11, III-q12, III-q13 o III-q14, en las que n es 0.

50 **[0221]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-r, es decir, compuestos de fórmula III, en la que R_1 es CH₂COOH.

[0222] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-s, es decir, compuestos de fórmula III-r, en la que R_{20} es $-(\text{alquilo } C_0-C_6)\text{-COR}_5$.

[0223] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-t, es decir, compuestos de fórmula III-s, en la que R_5 es alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-C_4 , piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, cicloalquilo C_3-C_7 , $-\text{SO}_2\text{-(alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2\text{-(haloalquilo } C_1-C_4)$ o $-\text{SO}_2\text{-fenilo}$, en las que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas

60

en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

- [0224]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-u, es decir, compuestos de fórmula III-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacínilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 10 **[0225]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-v, es decir, compuestos de fórmula III-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 15 **[0226]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-w, es decir, compuestos de fórmula III-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 20 **[0227]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-x, es decir, compuestos de fórmula III-s, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.
- 25 **[0228]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-y, es decir, compuestos de fórmula III-x, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.
- [0229]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-z, es decir, compuestos de fórmula III-s, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.
- 30 **[0230]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmulas III-aa, es decir, compuestos de fórmula III-z, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 35 **[0231]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-bb, es decir, compuestos de fórmula III-aa, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂GH₂CF₃.
- [0232]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-cc, es decir, compuestos de fórmula III-z, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -c(CH₃)C(halógeno)₃₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 40 **[0233]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-dd, es decir, compuestos de fórmula III-cc, en la que R₅ es -CH(CH₃)CP₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
- 45 **[0234]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ee, es decir, compuestos de fórmula III-cc en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ preferiblemente cada halógeno es F.
- 50 **[0235]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos of formula. III-ff, es decir, compuestos de fórmula III-cc, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
- 55 **[0236]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-gg, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-r, III-s, III-t, III-u, III-v, III-w, III-x, III-y, III-z, III-aa, III-bb, III-cc, III-dd, III-ee o III-ff, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- [0237]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-hh, es decir, compuestos de fórmula III-gg, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o
- 60

dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

[0238] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii, es decir, compuestos de fórmula III-gg, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.

5

[0239] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-gg, III-hh o III-ii, en las que n es 1.

[0240] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii2, es decir, compuestos de fórmula III-ii1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

10

[0241] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii3, es decir, compuestos de fórmula III-ii2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0242] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii4, es decir, compuestos de fórmula III-ii3, en la que R₃ es halógeno.

15

[0243] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii5, es decir, compuestos de fórmula IH-ii2, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

20

[0244] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii6, es decir, compuestos de fórmula III-ii2, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0245] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-gg, III-hh o III-ii, en las que n es 0.

25

[0246] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii8, es decir, un compuesto según la fórmula III, en la que R₁ y CH₂CO₂H, y R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

[0247] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii9, es decir, compuestos de fórmula III-ii8, en la que R₆ es alcanoílo C₁-C₆, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(alquilo C₁-C₄)-fenilo, -(alcanoílo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.

35

[0248] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii10, es decir, un compuesto según la fórmula III-ii9, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

[0249] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii11, es decir, un compuesto según la fórmula III-ii10, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₄)-O-R₆.

40

[0250] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmulas III-ii12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-ii8, III-ii9, III-ii10 o III-ii11, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.

45

[0251] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii13, es decir, compuestos de fórmula III-ii12, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

50

[0252] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii14, es decir, compuestos de fórmula III-ii12, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.

[0253] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-ii8, III-ii9, III-ii10, III-ii11, III-ii12, III-ii13 o III-ii14, en las que n es 1.

55

[0254] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii16, es decir, compuestos de fórmula III-ii15, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

60

[0255] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii17, es decir, compuestos de fórmula III-ii16, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0256] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii18, es decir, compuestos de fórmula III-ii17, en la que R₃ es halógeno.

[0257] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii19, es decir, compuestos de fórmula III-ii17, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

10 **[0258]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii20, es decir, compuestos de fórmula III-ii17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0259] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ii21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-ii8, III-ii9, III-ii10, III-ii11, III-ii12, III-ii13 o III-ii14, en las que n es 0.

15 **[0260]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-jj, es decir, compuestos de fórmula III, en la que R₁ es H y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

[0261] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-kk, es decir, compuestos de fórmula III-jj, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

25 **[0262]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-11, es decir, compuestos de fórmula In-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0263] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-mm, es decir, compuestos de fórmula III-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0264] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-nn, es decir, compuestos de fórmula III-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

45 **[0265]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-oo, es decir, compuestos de fórmula III-jj, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

[0266] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-pp, es decir, compuestos de fórmula III-oo, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

50 **[0267]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-qq, es decir, compuestos de fórmula III- jj, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

[0268] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-rr, es decir, compuestos de fórmula III-qq, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

[0269] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ss, es decir, compuestos de fórmula III-rr, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

60

- [0270]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-tt, es decir, compuestos de fórmula III-qq, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 5
- [0271]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-uu, es decir, compuestos de fórmula III-tt, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
- [0272]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-vv, es decir, compuestos de fórmula III-tt, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.
- 10
- [0273]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ww, es decir, compuestos de fórmula III-tt, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
- 15
- [0274]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-ji, III-kk, III-ll, III-mm, III-nn, III-oo, III-pp, III-qq, III-rr, III-ss, III-tt, III-uu, III-vv o III-ww, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- 20
- [0275]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-yy, es decir, compuestos de fórmula III-xx, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0276]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz, es decir, compuestos de fórmula III-xx, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.
- 25
- [0277]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-xx, III-yy o III-zz, en las que n es 1.
- 30
- [0278]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz2, es decir, compuestos de fórmula III-zz1, en la que en R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- [0279]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz3, es decir, compuestos de fórmula III-zz2, en la que en R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- 35
- [0280]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz4, es decir, compuestos de fórmula III-zz3, en la que R₃ es halógeno.
- 40
- [0281]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz5, es decir, compuestos de fórmula III-zz3, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0282]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz6, es decir, compuestos de fórmula III-zz3, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
- 45
- [0283]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-xx, III-yy o III-zz, en las que n es 0.
- [0284]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz8, es decir, un compuesto según la fórmula III, en la que R₁ es H y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.
- 50
- [0285]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz9, es decir, compuestos de fórmula III-zz8, en la que R₆ es alcanoílo C₁-C₆, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(alquilo C₁-C₄)-fenilo, -(alcanoílo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.
- 55
- [0286]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz10, es decir, un compuesto según la fórmula III-zz9, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-OR₆.
- 60

- [0287]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz11, es decir, un compuesto según la fórmula III-zz10, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₄)-OR₆.
- 5 **[0288]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-zz8, III-zz9, III-zz10 o III-zz11, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- [0289]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz13, es decir,
10 compuestos de fórmula III-zz12, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0290]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz14, es decir,
15 compuestos de fórmula III-zz12, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.
- [0291]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-zz8, III-zz9, III-zz10, III-zz11, III-zz12, III-zz13 o III-zz14, en las que n es 1.
- [0292]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz16, es decir,
20 compuestos de fórmula III-zz15, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, o haloalcoxi C₁-C₂.
- [0293]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz17, es decir,
25 compuestos de fórmula III-zz16, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- [0294]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz18, es decir, compuestos de fórmula III-zz17, en la que R₃ es halógeno.
- [0295]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz19, es decir, compuestos
30 de fórmula III-zz17, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0296]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz20, es decir, compuestos de fórmula III-zz17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
- 35 **[0297]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-zz21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-zz8, III-zz9, III-zz10, III-zz11, III-zz12, III-zz13 o III-zz14, en las que n es 0.
- [0298]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-aaa, es decir, compuestos de
40 fórmula III, en la que R₁ es CH₂COOH y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.
- [0299]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-bbb, es decir, compuestos de fórmula III-aaa, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son
45 independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0300]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ccc, es decir,
50 compuestos de fórmula III-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0301]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ddd, es decir, compuestos
55 de fórmula III-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 60 **[0302]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-eee, es decir, compuestos de

fórmula III-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o 5 dialquilamino.

[0303] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-fff, es decir, compuestos de fórmula III-aaa, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

10 **[0304]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ggg, es decir, compuestos de fórmula III-fff, en la que R₅ es amino, o mono o di(C₁-C₆ alquil)amino.

[0305] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-hhh, es decir, compuestos de fórmula III-aaa, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

15

[0306] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-iii, es decir, compuestos de fórmula III-hhh, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

20 **[0307]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-jjj, es decir, compuestos de fórmula III-iii, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

[0308] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-kkk, es decir, compuestos de fórmula III-hhh, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -C H(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, - 25 C H(C(halógeno)₃)₂, -C (CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

[0309] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-lll, es decir, compuestos de fórmula III-kkk, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o - 30 CH(OH)CF₃.

[0310] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-mmm, es decir, compuestos de fórmula III-kkk en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.

35 **[0311]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-nnn, es decir, compuestos de fórmula III-kkk, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.

[0312] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ooo, es decir, compuestos según 40 una cualquiera de las fórmulas III-aaa, III-bbb, III-ccc, III-ddd, III-eee, III-fff, III-ggg, III-hhh, III-iii, III-jjj, III-kkk, III-lll, III-mmm o III-nnn, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.

[0313] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ppp, es decir, compuestos de fórmula III-ooo, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o 45 dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OGF₃.

[0314] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-qqq, es decir, compuestos de fórmula III-ooo, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.

50 **[0315]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-rrr, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-ooo, III-ppp o III-qqq, en las que n es 1.

[0316] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-sss, es decir, compuestos de fórmula III-rrr, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o 55 haloalcoxi C₁-C₂.

[0317] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-ttt, es decir, compuestos de fórmula III-sss, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

60 **[0318]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-uuu, es decir, compuestos

de fórmula III-ttt, en la que R₃ es halógeno.

[0319] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-vvv, es decir, compuestos de fórmula III-ttt, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

5

[0320] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-www, es decir, compuestos de fórmula III-ttt, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0321] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-ooo, III-ppp o III-qqq, en las que n es 0.

10

[0322] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx1, es decir, un compuesto según la fórmula III, en la que R₁ es CH₂CO₂H y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

[0323] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx2, es decir, compuestos de fórmula III-xxx1, en la que R₆ es alcanoílo C₁-C₆, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(alquilo C₁-C₄)-fenilo, -(alcanoílo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1,2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.

15

20

[0324] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx3, es decir, un compuesto según la fórmula III-xxx2, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

[0325] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx4, es decir, un compuesto según la fórmula III-xxx3, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₄)-O-R₆.

25

[0326] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx5, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-xxx1, III-xxx2, III-xxx3 o III-xxx4, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.

30

[0327] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx6, es decir, compuestos de fórmula III-xxx5, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

35

[0328] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx7, es decir, compuestos de fórmula III-xxx5, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.

[0329] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx8, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-xxx1, III-xxx2, III-xxx3, III-xxx4, III-xxx5, III-xxx6 o III-xxx7, en las que n es 1.

40

[0330] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx9, es decir, compuestos de fórmula III-xxx8, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

45

[0331] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx10, es decir, compuestos de fórmula III-xxx9, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0332] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx11, es decir, compuestos de fórmula III-xxx10, en la que R₃ es halógeno.

50

[0333] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx12, es decir, compuestos de fórmula III-xxx10, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

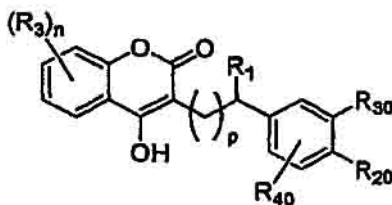
[0334] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx13, es decir, compuestos de fórmula III-xxx10, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

55

[0335] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula III-xxx10, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas III-xxx1, III-xxx2, III-xxx3, III-xxx4, III-xxx5, III-xxx6 o III-xxx7, en las que n es 0.

60

[0336] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos y sales de fórmula IV, es decir, compuestos de fórmula I con la fórmula:



5

Fórmula IV

en la que:

10

n es 0, 1 ó 2;

p si 1 ó 2;

15 R_1 es H o CH_2COOH ;

R_3 , en cada aparición, es independientemente halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

20 y

R_{20} , R_{30} , y R_{40} son independientemente H, $-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-COR}_5$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COR}_5$, $(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-O-R}_6$, halógeno, OH, amino, mono o dialquilamino, hidroxialquilo, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, en las que

25 R_5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{SO}_2\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{SO}_2\text{-(haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ o $-\text{SO}_2\text{-fenilo}$, OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 OH, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, amino, o mono o
30 dialquilamino; y

R_6 es alcanoílo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilalcanoílo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-O-fenilo}$, fenilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o fenilo, en las que las porciones alquilo de los grupos alcanoílo están opcionalmente sustituidas con uno o más halógenos y en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
35 alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, amino, o mono o dialquilamino.

[0337] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-a, es decir, compuestos de fórmula IV, en la que R_1 es H.

40 **[0338]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-b, es decir, compuestos de fórmula IV-a, en la que R_{20} es $-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-COR}_5$.

[0339] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-c, es decir, compuestos de fórmula IV-b, en la que R_5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente
45 OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{SO}_2\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{SO}_2\text{-(haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ o $-\text{SO}_2\text{-fenilo}$, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, amino, o mono o dialquilamino.

50 **[0340]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-d, es decir, compuestos de fórmula IV-c, en la que R_5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo

C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0341] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-e, es decir, compuestos de fórmula IV-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-5 (haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0342] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-f, es decir, compuestos de 10 fórmula IV-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o 15 dialquilamino.

[0343] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-g, es decir, compuestos de fórmula IV-b, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

[0344] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-h, es decir, compuestos de 20 fórmula IV-g, en la que R₅ es amino, o mono o di(C₁-C₆ alquil)amino.

[0345] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-i, es decir, compuestos de fórmula IV-b, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

25 **[0346]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-j, es decir, compuestos de fórmula IV-i, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

[0347] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-k, es decir, compuestos de 30 fórmula IV-j, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

[0348] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-1, es decir, compuestos de fórmula IV-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, - 35 CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

[0349] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-11, es decir, compuestos de fórmula IV-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.

40 **[0350]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-m, es decir, compuestos de fórmula IV-1, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.

[0351] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-n, es decir, compuestos de fórmula IV-1, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la 45 configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.

[0352] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-o, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-j, IV-k, IV-1, IV-11, IV-m o IV-n, en 50 las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H.

[0353] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-p, es decir, compuestos de fórmula IV-o, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

55 **[0354]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q, es decir, compuestos de fórmula IV-o, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.

[0355] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-o, IV-p o IV-q, en las que n es 1. 60

- [0356]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q2, es decir, compuestos de fórmula IV-q1, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 .
- 5 **[0357]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q3, es decir, compuestos de fórmula IV-q2, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 u OCF_3 .
- [0358]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q4, es decir, compuestos de fórmula IV-q3, en la que R_3 es halógeno.
- 10 **[0359]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q5, es decir, compuestos de fórmula IV-q3, en la que R_3 es OH, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .
- [0360]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q6, es decir, 15 compuestos de fórmula IV-q3, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .
- [0361]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-o, IV-p o IV-q, en las que n es 0.
- 20 **[0362]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q8, es decir, un compuesto según la fórmula IV-a, en la que R_{20} es (alquilo C_0-C_6)- OR_6 .
- [0363]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q9, es decir, compuestos de fórmula N-q8, en la que R_6 es alcanoilo C_1-C_6 , en los que la porción alquilo del grupo alcanoilo está 25 sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser -(alquilo C_1-C_4)-fenilo, -(alcanoilo C_1-C_4)-fenilo o fenilo, en la que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, OH, haloalquilo C_1-C_4 (tal como CF_3), haloalcoxi C_1-C_4 (tal como OCF_3), amino, o mono o dialquilamino C_1-C_6 .
- 30 **[0364]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q10, es decir, un compuesto según la fórmula IV-q9, en la que R_{20} es -(alquilo C_0-C_6)-O- R_6 .
- [0365]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q11, es decir, un compuesto según la fórmula IV-q10, en la que R_{20} es -(alquilo C_0-C_4)-O- R_6 .
- 35 **[0366]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-q8, IV-q9, IV-q10 o IV-q11, en las que al menos uno de R_{30} y R_{40} es H.
- [0367]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q13, es decir, 40 compuestos de fórmula IV-q12, en la que uno de R_{30} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), CF_3 u OCF_3 .
- [0368]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q14, es decir, compuestos de fórmula IV-q12, en la que ambos de R_{30} y R_{40} son H.
- 45 **[0369]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-q8, IV-q9, IV-q10, IV-q11, IV-q12, IV-q13 o IV-q14, en las que n es 1.
- [0370]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q16, es decir, 50 compuestos de fórmula IV-q15, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 .
- [0371]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q17, es decir, compuestos de fórmula IV-q16, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 u OCF_3 .
- 55 **[0372]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q18, es decir, compuestos de fórmula IV-q17, en la que R_3 es halógeno.
- [0373]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q19, es decir, compuestos 60 de fórmula IV-q17, en la que R_3 es OH, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .

[0374] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q20, es decir, compuestos de fórmula N-q17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

5 **[0375]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-q21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-q8, IV-q9, IV-q10, IV-q11, IV-q12, IV-q13 o IV-q14, en las que n es 0.

[0376] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-r, es decir, compuestos de fórmula IV, en la que R₁ es CH₂COOH.

10

[0377] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-s, es decir, compuestos de fórmula IV-r, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

[0378] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-t, es decir, compuestos de fórmula IV-s, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

20

[0379] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-u, es decir, compuestos de fórmula IV-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

25

[0380] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-v, es decir, compuestos de fórmula IV-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

30

[0381] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-w, es decir, compuestos de fórmula IV-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

35

[0382] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-x, es decir, compuestos de fórmula IV-s, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

40

[0383] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-y, es decir, compuestos de fórmula IV-x, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

45

[0384] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-z, es decir, compuestos de fórmula IV-s, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

[0385] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-aa, es decir, compuestos de fórmula IV-z, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

50

[0386] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-bb, es decir, compuestos de fórmula IV-aa, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

55

[0387] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-cc, es decir, compuestos de fórmula IV-z, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

60

[0388] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-dd, es decir, compuestos de fórmula IV-cc, en la que R_5 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$.

5 **[0389]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ee, es decir, compuestos de fórmula IV-cc en la que R_5 es $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}(\text{halógeno})_3)_2$, preferiblemente cada halógeno es F.

[0390] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ff, es decir, compuestos de fórmula IV-cc, en la que R_5 es $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{halógeno})_3$. En un caso, el centro estereogénico de R_5 tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R_5 tiene la configuración R.

15 **[0391]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-gg, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-r, IV-s, IV-t, IV-u, IV-v, IV-w, IV-x, IV-y, IV-z, IV-aa, IV-bb, IV-cc, N-dd, IV-ee o IV-ff, en las que al menos uno de R_{30} y R_{40} es H.

[0392] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-hh, es decir, compuestos de fórmula IV-gg, en la que uno de R_{30} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), CF_3 u OCF_3 .

20 **[0393]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii, es decir, compuestos de fórmula IV-gg, en la que ambos de R_{30} y R_{40} son H.

[0394] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-gg, IV-hh o IV-ii, en las que n es 1.

25 **[0395]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii2, es decir, compuestos de fórmula IV-ii1, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$.

30 **[0396]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii3, es decir, compuestos de fórmula IV-ii2, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, CF_3 u OCF_3 .

[0397] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii4, es decir, compuestos de fórmula IV-ii3, en la que R_3 es halógeno.

35 **[0398]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii5, es decir, compuestos de fórmula IV-ii2, en la que R_3 es OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$.

[0399] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii6, es decir, compuestos de fórmula N-ii2, en la que R_5 es CF_3 u OCF_3 .

[0400] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-gg, IV-hh o IV-ii, en las que n es 0.

45 **[0401]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii8, es decir, un compuesto según la fórmula IV, en la que R_1 es $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ y R_{20} es (alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$)- OR_6 .

[0402] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii9, es decir, compuestos de fórmula IV-ii8, en la que R_6 es alcanoílo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)-fenilo, -(alcanoílo $\text{C}_1\text{-C}_4$)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (tal como CF_3), haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ (tal como OCF_3), amino, o mono o dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$.

55 **[0403]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-iii0, es decir, un compuesto según la fórmula IV-ii9, en la que R_{20} es -(alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$)- O-R_6 .

[0404] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii11, es decir, un compuesto según la fórmula IV-ii10, en la que R_{20} es -(alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$)- O-R_6 .

60

- [0405]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-ii8, IV-ii9, IV-ii10 o IV-ii11, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H.
- [0406]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii13, es decir, 5 compuestos de fórmula IV-ii12, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0407]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii14, es decir, 10 compuestos de fórmula IV-ii12, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.
- [0408]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas N-ii8, IV-ii9, IV-ii10, IV-ii11, IV-ii12, IV-ii13 o IV-ii14, en las que n es 1.
- [0409]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii16, es decir, 15 compuestos de fórmula IV-ii15, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- [0410]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii17, es decir, 20 compuestos de fórmula IV-ii16 en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- [0411]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii18, es decir, compuestos de fórmula IV-ii17 en la que R₃ es halógeno.
- [0412]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii19, es decir, compuestos 25 de fórmula IV-ii17, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0413]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii20, es decir, compuestos de fórmula IV-ii17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
- [0414]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ii21, es decir, compuestos 30 según una cualquiera de las fórmulas IV-ii8, IV-ii9, IV-ii10, IV-ii11, IV-ii12, IV-ii13 o IV-ii14, en las que n es 0.
- [0415]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-jj, es decir, compuestos de 35 fórmula IV, en la que R₁ es H y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.
- [0416]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-kk, es decir, compuestos de 40 fórmula IV-jj, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, pipexazinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0417]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ll, es decir, compuestos 45 de fórmula IV-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacínilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0418]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-mm, es decir, compuestos 50 de fórmula IV-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0419]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-nn, es decir, compuestos de 55 fórmula IV-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o 60 dialquilamino.

- [0420]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-oo, es decir, compuestos de fórmula IV-jj, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.
- 5 **[0421]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-pp, es decir, compuestos de fórmula IV-oo, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.
- [0422]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-qq, es decir, compuestos de fórmula IV-jj, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.
- 10 **[0423]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-rr, es decir, compuestos de fórmula IV-qq, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en la que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 15 **[0424]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ss, es decir, compuestos de fórmula IV-rr, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.
- [0425]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-tt, es decir, compuestos de fórmula IV-qq, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 20 **[0426]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-uu, es decir, compuestos de fórmula IV-tt, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
- 25 **[0427]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-vv, es decir, compuestos de fórmula IV-tt, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ preferiblemente cada halógeno es F.
- 30 **[0428]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ww, es decir, compuestos de fórmula Ntt, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
- [0429]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-jj, IV-kk, IV-ll, IV-mm, IV-nn, IV-oo, IV-pp, N-qq, IV-rr, IV-ss, IV-tt, IV-uu, IV-vv o IV-ww, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H.
- 35 **[0430]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-yy, es decir, compuestos de fórmula IV-xx, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- 40 **[0431]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz, es decir, compuestos de fórmula IV-xx, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.
- 45 **[0432]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-xx, IV-yy o IV-zz, en las que n es 1.
- [0433]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz2, es decir, compuestos de fórmula IV-zz1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- 50 **[0434]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz3, es decir, compuestos de fórmula IV-zz2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- 55 **[0435]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz4, es decir, compuestos de fórmula IV-zz3, en la que R₃ es halógeno.
- [0436]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz5, es decir, compuestos de fórmula IV-zz3, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- 60

[0437] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz6, es decir, compuestos de fórmula IV-zz3, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .

[0438] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-xx, IV-yy o IV-zz, en las que n es 0.

[0439] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz8, es decir, un compuesto según la fórmula IV, en la que R_1 es H y R_{30} es (alquilo C_0-C_6)- OR_6 .

10 **[0440]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz9, es decir, compuestos de fórmula IV-zz8, en la que R_6 es alcanoilo C_1-C_6 , en los que la porción alquilo del grupo alcanoilo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser -(alquilo C_1-C_4)-fenilo, -(alcanoilo C_1-C_4)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, OH, haloalquilo C_1-C_4 (tal como CF_3), haloalcoxi C_1-C_4 (tal como OCF_3), amino, o mono o dialquilamino C_1-C_6 .

[0441] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz10, es decir, un compuesto según la fórmula IV-zz9, en la que R_{30} es -(alquilo C_0-C_6)- OR_6 .

20 **[0442]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz11, es decir, un compuesto según la fórmula IV-zz10, en la que R_{30} es -(alquilo C_0-C_4)- OR_6 .

[0443] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-zz8, IV-zz9, IV-zz10 o IV-zz11, en las que al menos uno de R_{20} y R_{40} es H.

25

[0444] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz13, es decir, compuestos de fórmula IV-zz12, en la que uno de R_{20} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), CF_3 u OCF_3 .

30 **[0445]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz14, es decir, compuestos de fórmula IV-zz12, en la que ambos de R_{20} y R_{40} son H.

[0446] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-zz8, IV-zz9, IV-zz10, IV-zz11, IV-zz12, IV-zz13 o IV-zz14, en las que n es 1.

35

[0447] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz16, es decir, compuestos de fórmula IV-zz15, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 .

40 **[0448]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz17, es decir, compuestos de fórmula IV-zz16, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 u OCF_3 .

[0449] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz18, es decir, compuestos de fórmula IV-zz17, en la que R_3 es halógeno.

45

[0450] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz19, es decir, compuestos de fórmula IV-zz17, en la que R_3 es OH, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .

[0451] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz20, es decir, compuestos de fórmula IV-zz17, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .

50

[0452] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-zz21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-zz8, IV-zz9, IV-zz10, IV-zz11, IV-zz12, IV-zz13 o IV-zz14, en las que n es 0.

55 **[0453]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-aaa, es decir, compuestos de fórmula IV, en la que R_1 es CH_2COOH y R_{30} es -(alquilo C_0-C_6)- COR_5 .

[0454] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-bbb, es decir, compuestos de fórmula IV-aaa, en la que R_5 es alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-C_4 , piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, cicloalquilo C_3-C_7 , $-SO_2-$

60

(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

- 5 **[0455]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ccc, es decir, compuestos de fórmula N-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 10 **[0456]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ddd, es decir, compuestos de fórmula IV-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 15 **[0457]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-eee, es decir, compuestos de fórmula IV-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 20 **[0458]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-fff, es decir, compuestos de fórmula IV-aaa, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.
- [0459]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ggg, es decir, compuestos de fórmula IV-fff, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.
- 30 **[0460]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-hhh, es decir, compuestos de fórmula IV-aaa, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.
- [0461]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-iii, es decir, compuestos de fórmula IV-hhh, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 35 **[0462]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-jjj, es decir, compuestos de fórmula IV-iii, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.
- 40 **[0463]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-kkk, es decir, compuestos de fórmula IV-hhh, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -C H(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -C H(C(halógeno)₃)₂, -C (CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 45 **[0464]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-lll, es decir, compuestos de fórmula IV-kkk, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
- [0465]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-mmm, es decir, compuestos de fórmula IV-kkk en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.
- 50 **[0466]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-nnn, es decir, compuestos de fórmula IV-kkk, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
- 55 **[0467]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ooo, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-aaa, IV-bbb, IV-ccc, IV-ddd, IV-eee, IV-fff, IV-ggg, IV-hhh, IV-iii, IV-jjj, IV-kkk, IV-lll, IV-mmm o IV-nnn, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H.
- 60 **[0468]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ppp, es decir,

compuestos de fórmula IV-ooo, en la que uno de R_{20} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), CF_3 u OCF_3 .

[0469] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-qqq, es decir, 5 compuestos de fórmula IV-ooo, en la que ambos de R_{20} y R_{40} son H.

[0470] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-rrr, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-ooo, IV-ppp o IV-qqq, en las que n es 1.

10 **[0471]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-sss, es decir, compuestos de fórmula IV-rrr, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 .

[0472] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-ttt, es decir, compuestos 15 de fórmula IV-sss, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 u OCF_3 .

[0473] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-uuu, es decir, compuestos de fórmula IV-ttt, en la que R_3 es halógeno.

20 **[0474]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-vvv, es decir, compuestos de fórmula IV-ttt, en la que R_3 es OH, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .

[0475] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-www, es decir, 25 compuestos de fórmula IV-ttt, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .

[0476] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-ooo, IV-ppp o IV-qqq, en las que n es 0.

[0477] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx1, es decir, un compuesto 30 según la fórmula IV, en la que R_1 es CH_2CO_2H y R_{30} es (alquilo C_0-C_6)- OR_6 .

[0478] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx2, es decir, 35 compuestos de fórmula IV-xxx1, en la que R_6 es alcanoilo C_1-C_6 , en los que la porción alquilo del grupo alcanoilo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser -(alquilo C_1-C_4)-fenilo, -(alcanoilo C_1-C_4)-fenilo o fenilo, en la que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, OH, haloalquilo C_1-C_4 (tal como CF_3), haloalcoxi C_1-C_4 (tal como OCF_3), amino, o mono o dialquilamino C_1-C_6 .

[0479] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx3, es decir, un 40 compuesto según la fórmula IV-xxx2, en la que R_{30} es -(alquilo C_0-C_6)- OR_6 .

[0480] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx4, es decir, un compuesto según la fórmula TV-xxx3, en la que R_{30} es -(alquilo C_0-C_4)- OR_6 .

45 **[0481]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx5, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-xxx1, IV-xxx2, IV-xxx3 o IV-xxx4, en las que al menos uno de R_{20} y R_{40} es H.

[0482] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx6, es decir, 50 compuestos de fórmula IV-xxx5, en la que uno de R_{20} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), CF_3 u OCF_3 .

[0483] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx7, es decir, 55 compuestos de fórmula IV-xxx5, en la que ambos de R_{20} y R_{40} son H.

[0484] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx8, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-xxx1, IV-xxx2, IV-xxx3, IV-xxx11, IV-xxx4, IV-xxx5 o IV-xxx6, en las que n es 1.

60 **[0485]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx9, es decir,

compuestos de fórmula IV-xxx8, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

[0486] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx10, es decir, 5 compuestos de fórmula IV-xxx9, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

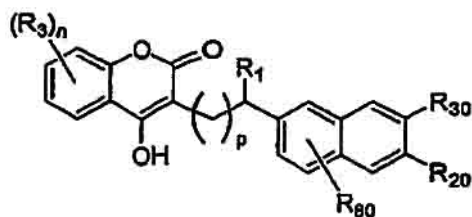
[0487] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx11, es decir, compuestos de fórmula IV-xxx10, en la que R₃ es halógeno.

10 **[0488]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx12, es decir, compuestos de fórmula IV-xxx10, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

[0489] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx13, es decir, compuestos de fórmula IV-xxx10, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

15 **[0490]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula IV-xxx14, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas IV-xxx1, IV-xxx2, IV-xxx3, IV-xxx4, IV-xxx5, IV-xxx6 o IV-xxx7, en las que n es 0.

20 **[0491]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V, es decir, compuestos de fórmula I, en la que Ar es un grupo naftilo opcionalmente sustituido de la fórmula:



25

Fórmula V

en la que:

n es 0, 1 ó 2;

30

p es 1 ó 2;

R₁ es H o CH₂COOH;

35 R₃, en cada aparición, es independientemente halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

y

40 R₂₀, R₃₀, R₄₀ y R₈₀ son independientemente H, -(alquilo C₀-C₆)-COR₅, -(alquilo C₁-C₆)-COR₅, (alquilo C₀-C₆)-O-R₆, halógeno, OH, amino, mono o dialquilamino, hidroxialquilo, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, en las que

R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 OH, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino; y

50 R₆ es alcanoílo C₁-C₆, fenilalcanoílo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)-O-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0492] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-a, es decir, compuestos de fórmula V, en la que R₁ es H.

[0493] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-b, es decir, compuestos de fórmula V-a, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

[0494] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-c, es decir, compuestos de fórmula V-b, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0495] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-d, es decir, compuestos de fórmula V-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacínilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0496] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-e, es decir, compuestos de fórmula V-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0497] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-f, es decir, compuestos de fórmula V-c, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

[0498] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-g, es decir, compuestos de fórmula V-b, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

[0499] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-h, es decir, compuestos de fórmula V-g, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

[0500] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-i, es decir, compuestos de fórmula V-b, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

[0501] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-j, es decir, compuestos de fórmula V-i, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

[0502] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-k, es decir, compuestos de fórmula V-j, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

[0503] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-l, es decir, compuestos de fórmula V-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

[0504] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-l1, es decir, compuestos de fórmula V-i, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.

[0505] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-m, es decir, compuestos de fórmula V-l, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.

[0506] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-n, es decir, compuestos de fórmula V-l, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la

configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.

- [0507]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-o, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-1, V-II, V-m o V-n, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- [0508]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-p, es decir, compuestos de fórmula V-o, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0509]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q, es decir, compuestos de fórmula V-o, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.
- [0510]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-o, V-p o V-q, en las que n es 1.
- [0511]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q2, es decir, compuestos de fórmula V-q1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- [0512]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q3, es decir, compuestos de fórmula V-q2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- [0513]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q4, es decir, compuestos de fórmula V-q3, en la que R₃ es halógeno.
- [0514]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q5, es decir, compuestos de fórmula V-q3, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0515]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q6, es decir, compuestos de fórmula V-q3, en la que R₃ es CF₃ u OFF₃.
- [0516]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-o, V-p o V-q, en las que n es 0.
- [0517]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q8, es decir, un compuesto según la fórmula V-a, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.
- [0518]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q9, es decir, compuestos de fórmula V-q8, en la que R₆ es alcanoílo C₁-C₆, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(alquilo C₁-C₄)-fenilo, -(alcanoílo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.
- [0519]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q10, es decir, un compuesto según la fórmula V-q9, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.
- [0520]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q11, es decir, un compuesto según la fórmula V-q10, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₄)-O-R₆.
- [0521]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-q8, V-q9, V-q10 o V-q11, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- [0522]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q13, es decir, compuestos de fórmula V-q12, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0523]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q14, es decir, compuestos de fórmula V-q12, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.

- [0524]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-q8, V-q9, V-q10, V-q11, V-q12, V-q13 o V-q14, en las que n es 1.
- 5 **[0525]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q16, es decir, compuestos de fórmula V-q15, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- [0526]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q17, es decir,
10 compuestos de fórmula V-q16, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- [0527]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q18, es decir, compuestos de fórmula V-q17, en la que R₃ es halógeno.
- 15 **[0528]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q19, es decir, compuestos de fórmula V-q17, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0529]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q20, es decir, compuestos de fórmula V-q17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
- 20 En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-q21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-q8, V-q9, V-q10, V-q11, V-q12, V-q13 o V-q14, en las que n es 0.
- [0530]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-r, es decir, compuestos de
25 fórmula V, en la que R₁ es CH₂COOH.
- [0531]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-s, es decir, compuestos de fórmula V-r, en la que R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.
- 30 **[0532]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-t, es decir, compuestos de fórmula V-s, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH,
35 haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0533]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-u, es decir, compuestos de fórmula V-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacínilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una
40 posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0534]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-v, es decir, compuestos de fórmula V-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH,
45 haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- [0535]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-w, es decir, compuestos de fórmula V-t, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 55 **[0536]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-x, es decir, compuestos de fórmula V-s, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.
- [0537]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-y, es decir, compuestos de
60 fórmula V-x, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

- [0538]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-z, es decir, compuestos de fórmula V-s, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.
- 5 **[0539]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-aa, es decir, compuestos de fórmula V-z, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 10 **[0540]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-bb, es decir, compuestos de fórmula V-aa, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.
- [0541]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-cc, es decir, compuestos de fórmula V-z, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es
15 independientemente F o Cl.
- [0542]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-dd, es decir, compuestos de fórmula V-cc, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
20
- [0543]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ee, es decir, compuestos de fórmula V-cc en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.
- [0544]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ff, es decir, compuestos de fórmula V-cc, en la que R₅ es -CH(OH)Coialogen)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
25
- [0545]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-gg, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc, V-dd, V-ee o V-ff, en las que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
30
- [0546]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-hh, es decir, compuestos de fórmula V-gg, en la que uno de R₃₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
35
- [0547]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii, es decir, compuestos de fórmula V-gg, en la que ambos de R₃₀ y R₄₀ son H.
- [0548]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii1, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-gg, V-hh o V-ii, en las que n es 1.
40
- [0549]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii2, es decir, compuestos de fórmula V-ii1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- 45 **[0550]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii3, es decir, compuestos de fórmula V-ii2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- [0551]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii4, es decir, compuestos de fórmula V-ii3, en la que R₃ es halógeno.
50
- [0552]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii5, es decir, compuestos de fórmula V-ii2, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0553]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii6, es decir, compuestos de fórmula V-ii2, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
55
- [0554]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-gg, V-hh o V-ii, en las que n es 0.
- 60 **[0555]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii8, es decir, un compuesto según

la fórmula V, en la que R_1 es $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ y R_{20} es $-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-O-R}_6$.

- [0556]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii9, es decir, compuestos de fórmula V-ii8, en la que R_6 es alcanoilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en los que la porción alquilo del grupo alcanoilo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R_6 puede ser $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-fenilo}$, $-(\text{alcanoilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-fenilo}$ o fenilo, en la que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (tal como CF_3), haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ (tal como OCF_3), amino, o mono o dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$.
- 10 **[0557]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii10, es decir, un compuesto según la fórmula V-ii9, en la que R_{20} es $-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-O-R}_6$.
- [0558]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii11, es decir, un compuesto según la fórmula V-ii10, en la que R_{20} es $-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_4)\text{-O-R}_6$.
- 15 **[0559]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmulas V-ii12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-ii8, V-ii9, V-ii10 o V-ii11, en las que al menos uno de R_{30} y R_{40} es H; y R_{80} es H, Cl u OCF_3 .
- 20 **[0560]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii13, es decir, compuestos de fórmula V-ii12, en la que uno de R_{30} y R_{40} es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), CF_3 u OCF_3 .
- [0561]** En otro aspecto más aún, la invención, proporciona compuestos de fórmula V-ii14, es decir, 25 compuestos de fórmula V-ii12, en la que ambos de R_{30} y R_{40} son H.
- [0562]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-ii8, V-ii9, V-ii10, V-ii11, V-ii12, V-ii13 o V-ii14, en las que n es 1.
- 30 **[0563]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii16, es decir, compuestos de fórmula V-ii15, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$.
- [0564]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii17, es decir, 35 compuestos de fórmula V-ii16, en la que R_3 es halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, CF_3 u OCF_3 .
- [0565]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii18, es decir, compuestos de fórmula V-ii17, en la que R_3 es halógeno.
- 40 **[0566]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii19, es decir, compuestos de fórmula V-ii17, en la que R_3 es OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$.
- [0567]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii20, es decir, compuestos de fórmula V-ii17, en la que R_3 es CF_3 u OCF_3 .
- 45 **[0568]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ii21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-ii8, V-ii9, V-ii10, V-ii11, V-ii12, V-ii13 o V-ii14, en las que n es 0.
- [0569]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-jj, es decir, compuestos de 50 fórmula V, en la que R_1 es H y R_{30} es $-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-COR}_5$.
- [0570]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-kk, es decir, compuestos de fórmula V-jj, en la que R_5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{SO}_2\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{SO}_2\text{-(haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ o $-\text{SO}_2\text{-fenilo}$, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, amino, o mono o dialquilamino.
- [0571]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ll, es decir, compuestos 60 de fórmula V-kk, en la que R_5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo,

morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

- 5 **[0572]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-mm, es decir, compuestos de fórmula V-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 10 **[0573]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-nn, es decir, compuestos de fórmula V-kk, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropilo), en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.
- 15 **[0574]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-oo, es decir, compuestos de fórmula V-jj, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.
- 20 **[0575]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-pp, es decir, compuestos de fórmula V-oo, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.
- [0576]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-qq, es decir, compuestos de fórmula V-jj, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.
- 25 **[0577]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-rr, es decir, compuestos de fórmula V-qq, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 30 **[0578]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ss, es decir, compuestos de fórmula V-rr, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.
- [0579]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-tt, es decir, compuestos de fórmula V-qq, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -CH(C(halógeno)₃)₂, -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.
- 35 **[0580]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-uu, es decir, compuestos de fórmula V-tt, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.
- [0581]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-vv, es decir, compuestos de fórmula V-tt, en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.
- 45 **[0582]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ww, es decir, compuestos de fórmula V-tt, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.
- [0583]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-jj, V-kk, V-ll, V-mm, V-nn, V-oo, V-pp, V-qq, V-rr, V-ss, V-tt, V-uu, V-vv o V-ww, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- 50 **[0584]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-yy, es decir, compuestos de fórmula V-xx, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- 55 **[0585]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz, es decir, compuestos de fórmula V-xx, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.
- 60 **[0586]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz1, es decir, compuestos

según una cualquiera de las fórmulas V-xx, V-yy o V-zz, en las que n es 1.

[0587] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz2, es decir, compuestos de fórmula V-zz1, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, o haloalcoxi C₁-C₂.

[0588] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz3, es decir, compuestos de fórmula V-zz2, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

10 **[0589]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz4, es decir, compuestos de fórmula V-zz3, en la que R₃ es halógeno.

[0590] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz5, es decir, compuestos de fórmula V-zz3, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

15

[0591] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz6, es decir, compuestos de fórmula V-zz3, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0592] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz7, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-xx, V-yy o V-zz, en las que n es 0.

20

[0593] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz8, es decir, un compuesto según la fórmula V, en la que R₁ es H y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

25 **[0594]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz9, es decir, compuestos de fórmula V-zz8, en la que R₆ es alcanoilo C₁-C₆, en los que la porción alquilo del grupo alcanoilo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(C₁-C₄ alquil)-fenilo, -(alcanoilo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.

30

[0595] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz10, es decir, un compuesto según la fórmula V-zz9, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

35 **[0596]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz11, es decir, un compuesto según la fórmula V-zz10, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₄)-OR₆.

[0597] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz12, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-zz8, V-zz9, V-zz10 o V-zz11, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.

40

[0598] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz13, es decir, compuestos de fórmula V-zz12, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

45

[0599] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz14, es decir, compuestos de fórmula V-zz12, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.

[0600] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz15, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-zz8, V-zz9, V-zz10, V-zz11, V-zz12, V-zz13 o V-zz14, en las que n es 1.

50

[0601] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz16, es decir, compuestos de fórmula V-zz15, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

55

[0602] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz17, es decir, compuestos de fórmula V-zz16, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0603] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz18, es decir, compuestos de fórmula V-zz17, en la que R₃ es halógeno.

60

[0604] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz19, es decir, compuestos de fórmula V-zz17, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

5 **[0605]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz20, es decir, compuestos de fórmula V-zz17, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0606] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-zz21, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-zz8, V-zz9, V-zz10, V-zz11, V-zz12, V-zz13 o V-zz14, en las que n es 0.

10

[0607] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-aaa, es decir, compuestos de fórmula V, en la que R₁ es CH₂COOH y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅.

[0608] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-bbb, es decir, compuestos de fórmula V-aaa, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, alcoxi C₁-C₄, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

20

[0609] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ccc, es decir, compuestos de fórmula V-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperacinilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

25

[0610] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ddd, es decir, compuestos de fórmula V-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -SO₂-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(haloalquilo C₁-C₄) o -SO₂-fenilo, en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

30

[0611] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-eee, es decir, compuestos de fórmula V-bbb, en la que R₅ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇ (preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₅, aún más preferiblemente, ciclopropil) en los que las porciones cíclicas de los anteriores están opcionalmente sustituidas en una posición sustituible con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, o mono o dialquilamino.

35

[0612] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-fff, es decir, compuestos de fórmula V-aaa, en la que R₅ es OH, amino, mono o dialquilamino, o haloalcoxi C₁-C₆.

40

[0613] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ggg, es decir, compuestos de fórmula V-fff, en la que R₅ es amino, o mono o di(alquilo C₁-C₆)amino.

45

[0614] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-hhh, es decir, compuestos de fórmula V-aaa, en la que R₅ es haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 OH.

[0615] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-iii, es decir, compuestos de fórmula V-hhh, en la que R₅ es -CH₂C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -CH₂CH₂C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

50

[0616] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-jjj, es decir, compuestos de fórmula V-iii, en la que R₅ es -CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃.

55

[0617] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-kkk, es decir, compuestos de fórmula V-hhh, en la que R₅ es -CH(CH₃)C(halógeno)₂C(halógeno)₃, -C H(CH₂halógeno)₂, -CH(CH₃)C(halógeno)₃, -C H(C(halógeno)₃)₂, -C (CH₃)C(halógeno)₃ o -CH(OH)C(halógeno)₃, en las que cada halógeno es independientemente F o Cl.

60

[0618] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-III, es decir, compuestos de fórmula V-kkk, en la que R₅ es -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂, -C(CH₃)(CF₃)₂ o -CH(OH)CF₃.

5 **[0619]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-mmm, es decir, compuestos de fórmula V-kkk en la que R₅ es -C(CH₃)(C(halógeno)₃)₂, preferiblemente cada halógeno es F.

[0620] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-nnn, es decir, compuestos de fórmula V-kkk, en la que R₅ es -CH(OH)C(halógeno)₃. En un caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración S. En otro caso, el centro estereogénico de R₅ tiene la configuración R.

15 **[0621]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ooo, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-aaa, V-bbb, V-ccc, V-ddd, V-eee, V-fff, V-ggg, V-hhh, V-iii, V-jjj, V-kkk, V-III, V-mmm o V-nnn, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.

[0622] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ppp, es decir, compuestos de fórmula V-ooo, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.

20 **[0623]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-qqq, es decir, compuestos de fórmula V-ooo, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.

[0624] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-rrr, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-ooo, V-ppp o V-qqq, en las que n es 1.

25

[0625] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-sss, es decir, compuestos de fórmula V-rrr, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

30 **[0626]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-ttt, es decir, compuestos de fórmula V-sss, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.

[0627] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-uuu, es decir, compuestos de fórmula V-ttt, en la que R₃ es halógeno.

35

[0628] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-vvv, es decir, compuestos de fórmula V-ttt, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

40 **[0629]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-www, es decir, compuestos de fórmula V-ttt, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.

[0630] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-ooo, V-ppp o V-qqq, en las que n es 0.

45 **[0631]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx1, es decir, un compuesto según la fórmula V, en la que R₁ es CH₂CO₂H y R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-O-R₆.

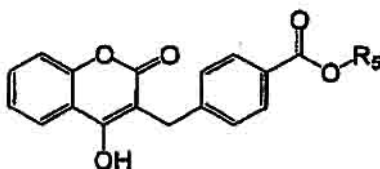
[0632] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx2, es decir, compuestos de fórmula V-xxx1, en la que R₆ es alcanoílo C₁-C₆, en los que la porción alquilo del grupo alcanoílo está sustituida con uno o más halógenos (preferiblemente F o Cl, más preferiblemente, F.) O R₆ puede ser -(alquilo C₁-C₄)-fenilo, -(alcanoílo C₁-C₄)-fenilo o fenilo, en las que los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, OH, haloalquilo C₁-C₄ (tal como CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (tal como OCF₃), amino, o mono o dialquilamino C₁-C₆.

55 **[0633]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx3, es decir, compuestos según la fórmula V-xxx2, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-OR₆.

[0634] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx4, es decir, un compuesto según la fórmula V-xxx3, en la que R₃₀ es -(alquilo C₀-C₄)-OR₆.

60

- [0635]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx5, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-xxx1, V-xxx2, V-xxx3 o V-xxx4, en las que al menos uno de R₂₀ y R₄₀ es H; y R₈₀ es H, Cl u OCF₃.
- 5 **[0636]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx6, es decir, compuestos de fórmula V-xxx5, en la que uno de R₂₀ y R₄₀ es halógeno (en un aspecto, F o Cl), OH, amino, mono o dialquilamino (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), CF₃ u OCF₃.
- [0637]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx7, es decir,
10 compuestos de fórmula V-xxx5, en la que ambos de R₂₀ y R₄₀ son H.
- [0638]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx8, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V-xxx1, V-xxx2, V-xxx3, V-xxx4, V-xxx5, V-xxx6 o V-xxx7, en las que n es 1.
- 15 **[0639]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx9, es decir, compuestos de fórmula V-xxx8, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.
- [0640]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx10, es decir,
20 compuestos de fórmula V-xxx9, en la que R₃ es halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ u OCF₃.
- [0641]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx11, es decir, compuestos de fórmula V-xxx10, en la que R₃ es halógeno.
- 25 **[0642]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V- xxx12, es decir, compuestos de fórmula V-xxx10, en la que R₃ es OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.
- [0643]** En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx13, es decir, compuestos de fórmula V- xxx10, en la que R₃ es CF₃ u OCF₃.
- 30 **[0644]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula V-xxx10, es decir, compuestos según una cualquiera de las fórmulas V- xxx1, V- xxx2, V- xxx3, V- xxx4, V- xxx5, V- xxx6 o V- xxx7, en las que n es 0.
- 35 **[0645]** En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto según cualquiera de los aspectos mencionados previamente de fórmulas I, II, III, IV, o V, en las que cuando R₂₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅, es preferiblemente -(alquilo C₀-C₄)-COR₅, más preferiblemente -(alquilo C₀-C₂)-COR₅ y aún más preferiblemente -COR₅, en la que R₅ es como se ha definido anteriormente.
- 40 **[0646]** En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto según cualquiera de los aspectos mencionados previamente de fórmulas I, II, III, IV, o V, en las que cuando R₃₀ es -(alquilo C₀-C₆)-COR₅, es preferiblemente -(alquilo C₀-C₄)-COR₅, más preferiblemente -(alquilo C₀-C₂)-COR₅ y aún más preferiblemente -COR₅, en la que R₅ es como se ha definido anteriormente.
- 45 **[0647]** En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula VI, es decir, compuestos de fórmula I, de la siguiente estructura.



50 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R₅ es alquilo C₁-C₈ sustituido con al menos un halógeno.

55 **[0648]** En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula VI-a, es decir, compuestos de

fórmula VI, en las que R₅ es alquilo C₂-C₈ sustituido con al menos un halógeno.

[0649] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula VI-b, es decir, compuestos de fórmula VI-a, en la que R₅ es alquilo C₃-C₇ sustituido con al menos un halógeno.

5

[0650] En otro aspecto más aún, la invención proporciona compuestos de fórmula VI-c, es decir, compuestos de fórmula VI-b, en la que R₅ es C₃-C₆ sustituido con al menos un halógeno.

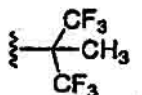
[0651] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula VI-d, es decir, compuestos de fórmula VI-c, en la que R₅ es C₃-C₆ sustituido con al menos un grupo flúor.

[0652] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula VI-e, es decir, compuestos de fórmula VI-d, en la que R₅ es R es C₃-C₆ sustituido con v al menos dos grupos flúor.

[0653] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula VI-f, es decir, compuestos de fórmula VI-e, en la que R₅ es un grupo terc-butilo sustituido con seis grupos flúor.

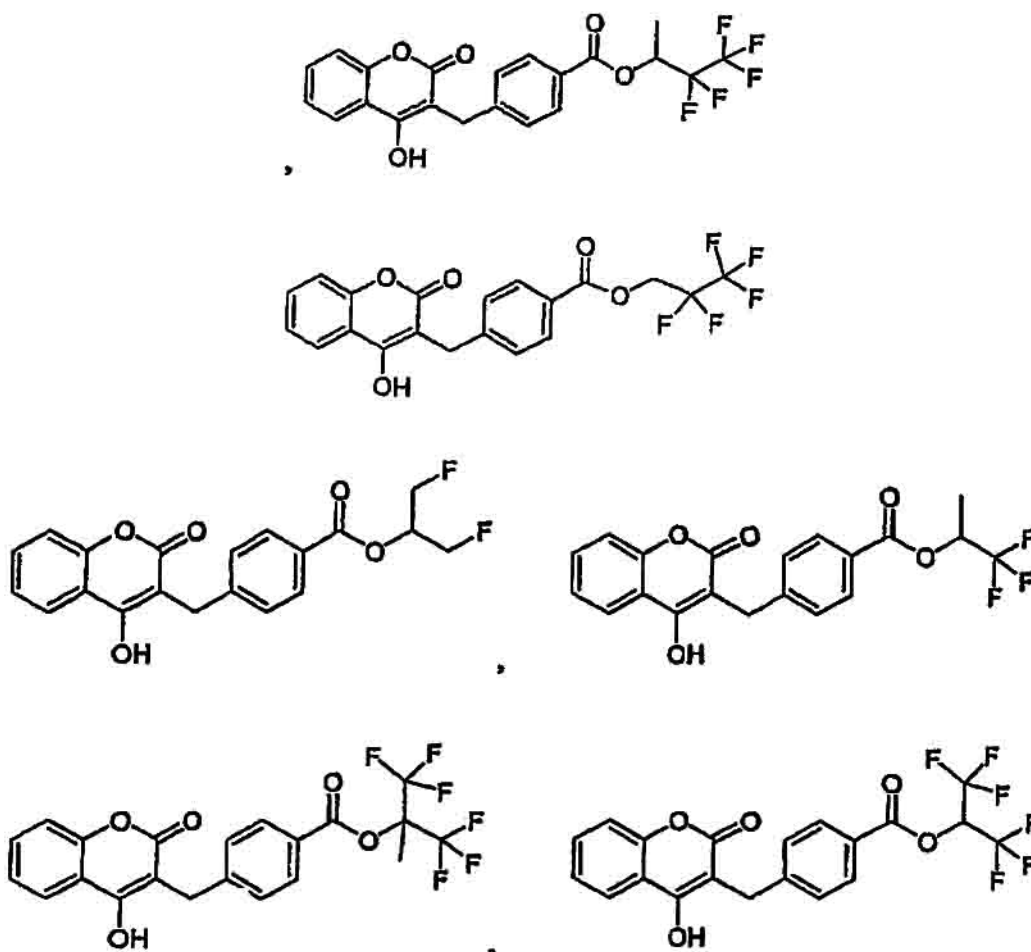
[0654] En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos de fórmula VI-g, es decir, compuestos de fórmula VI-f, en la que R₅ es

20



[0655] Algunas formas de realización específicas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

25



[0656] Por "alquilo" se entiende un hidrocarburo lineal o ramificado, no cíclico. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo y octilo. "Alquilo C₁-C₆" representa grupos alquilo no cíclicos lineales o ramificados con 1 - 6 átomos de carbono. De forma análoga, "alquilo C₁-C₄" representa grupos alquilo no cíclicos lineales o ramificados con 1 - 4 átomos de carbono.

[0657] Los compuestos de la invención en cuestión pueden usarse en materiales y procedimientos para el tratamiento anticoagulante. Ventajosamente, los compuestos terapéuticos de la invención en cuestión son estables durante su almacenamiento, pero tienen una semivida más corta en el entorno fisiológico que otros fármacos que hay disponibles para el tratamiento anticoagulante; por lo tanto, los compuestos de la invención en cuestión pueden usarse con una menor incidencia de efectos secundarios y toxicidad. En una forma de realización preferida, la invención en cuestión proporciona compuestos anticoagulantes terapéuticos. Los compuestos de la invención en cuestión pueden usarse para tratar poblaciones en riesgo, aportando así un alivio de los síntomas, mejorando la calidad de vida, evitando complicaciones agudas y a largo plazo, reduciendo la mortalidad y tratando las alteraciones concomitantes.

[0658] Ventajosamente, la invención en cuestión proporciona compuestos que son metabolizados fácilmente por los sistemas fisiológicos de desintoxicación metabólica de fármacos. Específicamente, en una forma de realización preferida, los compuestos terapéuticos de la invención en cuestión contienen un grupo éster halogenado que no le resta a estos compuestos la capacidad de proporcionar un efecto terapéutico, pero que hace que estos compuestos sean más susceptibles frente a la degradación por hidrolasas, particularmente esterasas séricas y/o citosólicas. Ventajosamente, se ha averiguado que los compuestos inhiben la enzima reductasa de epóxido de la vitamina K (VKER).

[0659] Además de su actividad sobre la enzima VKER, la presencia de al menos un átomo de halógeno en la fracción éster proporciona a estos compuestos algunas propiedades ventajosas. Específicamente, la adición de halógeno a estos compuestos reduce en gran medida o elimina su metabolismo por parte del CYP450, mientras que al mismo tiempo aumenta en gran medida la hidrólisis mediada por esterasa. Por lo tanto, la halogenación confiere inesperadamente una predilección por el metabolismo por esterasa, cuando en ausencia de dicha halogenación hay una predilección por el metabolismo por CYP450. Esta propiedad proporciona a los compuestos de éster halogenados unas importantes ventajas terapéuticas sobre los análogos no halogenados.

[0660] Debido a que los compuestos halogenados de la invención en cuestión no dependen de las enzimas del CYP450 para su metabolismo, no es probable que interactúen con otros fármacos en el sitio de las enzimas CYP450, y por lo tanto su uso es seguro en pacientes que ya están tomando otras medicaciones, al contrario que sus análogos no halogenados. La presente invención también proporciona procedimientos de tratamiento que comprenden la administración de estos compuestos a individuos en necesidad de un tratamiento anticoagulante.

[0661] Los productos de degradación se forman cuando los compuestos terapéuticos de la invención en cuestión son atacados por las esterasas. Estos productos de degradación pueden usarse, por ejemplo, según se describe en este documento, para controlar el aclaramiento de los compuestos terapéuticos en un paciente.

[0662] Los compuestos de la presente invención son útiles en materiales y procedimientos para el tratamiento de trastornos de la coagulación. Específicamente, la invención en cuestión proporciona compuestos que son fácilmente metabolizados por los sistemas desintoxicación hidrolítica de fármacos, preferentemente por el sistema de desintoxicación oxidativa de fármacos. Específicamente, esta invención proporciona compuestos que son susceptibles de degradación por las hidrolasas, particularmente por esterasas séricas y/o citosólicas. También se describen procedimientos para el tratamiento de trastornos de la coagulación.

[0663] Esta invención está dirigida a compuestos que son metabolizados más fácilmente por los sistemas de desintoxicación hidrolítica de fármacos. Los compuestos de la presente invención también están dirigidos a procedimientos para el tratamiento de trastornos de la coagulación. Específicamente, esta invención proporciona análogos de fármacos que han sido diseñados para que sean más susceptibles frente a la degradación por las hidrolasas, particularmente por esterasas séricas y/o citosólicas, y a procedimientos de tratamiento que comprenden la administración de estos análogos a individuos.

[0664] Ventajosamente, el uso de los compuestos de la invención en cuestión puede dar como resultado una reducción de las interacciones metabólicas clínicamente relevantes que implican al sistema CYP (particularmente a la fracción CYP3A4) y ayuda a evitar las ADRs. Estos compuestos no se basan en el sistema enzimático CYP450, sino que en su lugar explotan esterasas ampliamente distribuidas para el metabolismo y la generación de un metabolito que es sustancialmente farmacológicamente inactivo. Esta metodología hace que los agentes anticoagulantes sean seguros y mantengan su eficacia, y también reduce significativamente el riesgo económico del desarrollo de fármacos.

[0665] En una forma de realización preferida de la invención en cuestión, se proporcionan compuestos terapéuticos que son útiles para proporcionar un tratamiento anticoagulante y que contienen un grupo éster halogenado que es atacado por las enzimas hidrolíticas, transformando así el compuesto en un metabolito sustancialmente inactivo y soluble en agua, y facilitando su eficaz eliminación del individuo tratado. Según se denomina en este documento, un metabolito "sustancialmente inactivo", por ejemplo, menos de o igual a aproximadamente el 10% (y más preferiblemente menos o igual a aproximadamente el 5%; incluso más preferiblemente menos o igual a aproximadamente el 2%; y muy preferiblemente menos o igual a aproximadamente el 1%) de la actividad del compuesto parental. En una forma de realización preferida, los compuestos terapéuticos son metabolizados por esterasas plasmáticas, esterasas tisulares y esterasas no oxidativas / hidrolíticas microsomales.

[0666] Un aspecto adicional de la invención en cuestión concierne a los productos de degradación que se producen cuando los compuestos terapéuticos de la invención en cuestión son atacados por las esterasas. La presencia de estos productos de degradación en la orina o en el suero puede usarse para controlar la velocidad de eliminación del compuesto terapéutico en un paciente.

[0667] También se describen procedimientos para la síntesis de los compuestos terapéuticos únicos y ventajosos de la invención en cuestión. Particularmente, se enseñan procedimientos para la producción de agentes terapéuticos menos tóxicos que comprenden la introducción de grupos éster en agentes terapéuticos (fármacos objetivo). El enlace éster puede ser introducido en el compuesto en un sitio que sea conveniente en el proceso de

5 elaboración del fármaco objetivo. Adicionalmente, la sensibilidad del enlace éster puede manipularse mediante la adición de grupos laterales que impidan o faciliten la actividad hidrolítica de las hidrolasas o las esterases responsables de la escisión del fármaco en el sitio éster. Los procedimientos para añadir dichos grupos laterales, así como los propios grupos laterales, son conocidos por el artesano experto y pueden llevarse a cabo fácilmente mediante la utilización de la guía proporcionada en este documento.

10 **[0668]** Los compuestos son útiles en el tratamiento anticoagulante que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos éster halogenados a un individuo en necesidad de tratamiento. Consecuentemente, la invención en cuestión proporciona ésteres halogenados y composiciones farmacéuticas de estos compuestos éster. En una forma de realización preferida el paciente es un ser humano; sin embargo, también pueden tratarse animales no humanos.

15 **[0669]** Las interacciones farmacológicas (DDI), la elevación de los valores en la prueba de la función hepática (LFT) y la prolongación del QT que da lugar a *torsades de pointes* (TDP) son las tres principales razones por las que los candidatos a fármacos no consiguen obtener la aprobación de la FDA. Todas estas causas están, hasta cierto punto, basadas en el metabolismo. Un fármaco que tiene dos vías metabólicas, una oxidativa y una no oxidativa, creadas en su estructura, es altamente deseable en la industria farmacéutica. Una vía metabólica alternativa no oxidativa proporciona al sujeto tratado una vía de desintoxicación farmacológica alternativa (una vía de escape) cuando una de las vías metabólicas oxidativas queda saturada o no es funcional. Aunque una vía metabólica doble es deseable y necesaria con objeto de proporcionar una vía metabólica de escape en caso de que la vía primaria se bloquee, en el caso de los inhibidores de la VKER, tales como los compuestos desvelados en la invención en cuestión, es muy importante que la vía primaria de metabolismo no sea oxidativa, ya que el metabolismo oxidativo es especialmente sensible a las interacciones farmacológicas. Los ésteres halogenados de esta invención son metabolizados principalmente, si no únicamente, por esterases, un sistema enzimático no oxidativo, y por lo tanto
25 son especialmente útiles para tratar pacientes que están tomando otras medicaciones.

30 **[0670]** En los compuestos desvelados en este documento pueden realizar fácilmente los expertos en la técnica modificaciones adicionales. Por lo tanto, los análogos y las sales de los compuestos ejemplificados están en el ámbito de la invención en cuestión. Con el conocimiento de los compuestos de la invención en cuestión, los químicos expertos pueden usar los procedimientos conocidos para sintetizar estos compuestos a partir de sustratos disponibles. Según se usa en esta solicitud, el término "análogos" se refiere a compuestos que son sustancialmente el mismo que otro compuesto pero que han sido modificados mediante, por ejemplo, la adición de grupos laterales adicionales. El término "análogos," según se usa en esta solicitud, también puede referirse a compuestos que son sustancialmente el mismo que otro compuesto pero que tienen unas sustituciones atómicas o moleculares en ciertas
35 ubicaciones del compuesto.

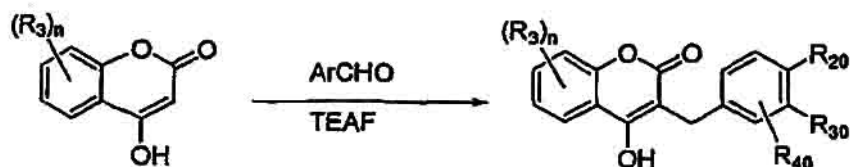
40 **[0671]** Los análogos de los compuestos ejemplificados pueden prepararse fácilmente mediante el uso de reacciones estándar conocidas. Estas reacciones estándar incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrogenación, metilación, acilación, halogenación y acidificación. Por ejemplo, algunas nuevas sales en el ámbito de la invención pueden elaborarse mediante la adición de bases minerales, por ejemplo, NaOH, etc., o de bases orgánicas fuertes, por ejemplo, trietanolamina, etc., en las cantidades apropiadas para formar la sal del compuesto parental o su derivado. También pueden usarse reacciones sintéticas según los procedimientos conocidos para añadir o modificar diversos grupos en los compuestos ejemplificados para producir otros compuestos en el ámbito de la invención.

45 **[0672]** Algunas sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, o sales de ácidos orgánicos tales como as fórmico, cítrico, málico, maleico, fumárico, tartárico, succínico, acético, láctico, metansulfónico, p - toluensulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, salicílico y esteárico. De forma análoga, algunos cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio litio y amonio. Los expertos en la técnica reconocerán una gran diversidad de sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. La presente invención también incluye profármacos de los compuestos de Fórmula I.

50 **[0673]** Ventajosamente, los compuestos halogenados son sustratos menos favorables para el citocromo CYP450 que sus análogos no halogenados. Es por lo tanto más probable que sean metabolizados por esterases, lo que es deseable para la eliminación de las interacciones farmacológicas según la invención en cuestión.

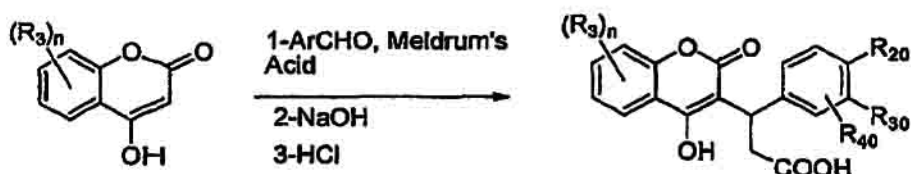
60 **[0674]** También se describen procesos para la elaboración de los nuevos compuestos. La síntesis de estos compuestos se ilustra según se muestra en los esquemas 1 y 2.

Esquema 1:



5 [0675] En el esquema 1, se calientan una 4-hidroxycumarina opcionalmente sustituida y un aldehído aromático opcionalmente sustituido en una mezcla de trietilamina y ácido fórmico (proporción molar de 2:5) para dar la correspondiente 3-bencil-4-hidroxycumarina sustituida en la que R₁ es hidrógeno y n, R₃, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ se definen como anteriormente.

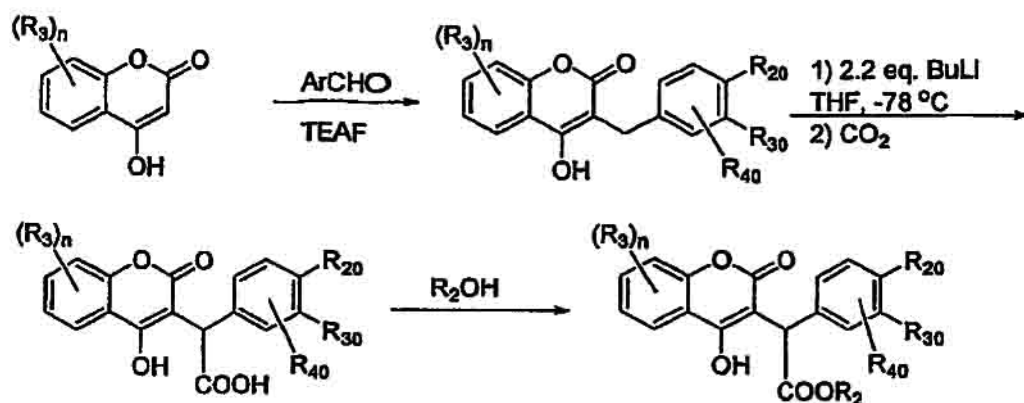
10 Esquema 2:



[0676] El esquema 2 describe una ruta sintética para la preparación de los compuestos en los que R₁ es CH₂COOH. En el esquema se calentaron una 2,4-hidroxycumarina opcionalmente sustituida, un aldehído aromático opcionalmente y un ácido de Meldrum en etanol en presencia de acetato amónico para dar el correspondientemente cromen-3-il-propionato sustituido, que a su vez puede hidrolizarse usando una base, tal como NaOH, seguido de una acidificación, con objeto de proporcionar el ácido cromen-3-il-propiónico en el que n, R₃, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ se definen como anteriormente.

20

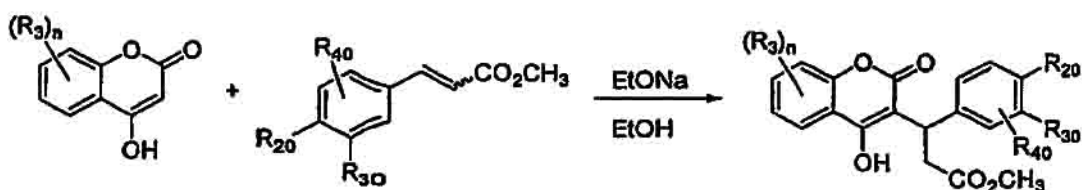
Esquema 3



25 [0677] El esquema 3 proporciona una síntesis alternativa de las 4-hidroxycumarinas sustituidas en C-3. Pueden calentarse 4-hidroxycumarina opcionalmente sustituida y un aldehído aromático en una mezcla de trietilamina y ácido fórmico (proporción molar de 2:5) para dar una 3-bencil-4-hidroxycumarina opcionalmente sustituida, que a su vez se trató con 2,2 equivalentes de una base fuerte, tal como BuLi, y se inactivó con dióxido de carbono para dar ácido fenilacético opcionalmente sustituido con una cumarina opcionalmente sustituida. Los correspondientes ésteres pueden obtenerse mediante el tratamiento del ácido con diversos alcoholes en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico concentrado. n, R₂, R₃, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son como se definió anteriormente.

30

Esquema 4



[0678] El esquema 4 ilustra un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de la invención. Una 4-hidroxycumarina opcionalmente sustituida experimenta una adición de Michael con un trans-cinamato de metilo opcionalmente sustituido en un alcohol absoluto, tal como etanol, en presencia de una base, tal como etóxido sódico, a temperatura de reflujo durante aproximadamente 16 horas. El experto habitual en la técnica apreciará que pueden usarse otros ésteres de cinamato, y que n , R_3 , R_{20} , R_{30} y R_{40} son como se definió anteriormente.

[0679] La presente invención concierne adicionalmente a compuestos enriquecidos enantioméricamente y a composiciones que comprenden los compuestos, para el tratamiento de alteraciones de la coagulación. Las formas enantioméricas aisladas de los compuestos de la invención está sustancialmente exentas de la otra (es decir, en un exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas "R" de los compuestos están sustancialmente exentas de las formas "S" de los compuestos y están, por lo tanto, en un exceso enantiomérico de formas "S". Por el contrario, las formas "S" de los compuestos están sustancialmente exentas de formas "R" de los compuestos y están, por lo tanto, en un exceso enantiomérico de formas "R". En una forma de realización de la invención, los compuestos enantioméricos aislados están en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 80%. En una forma de realización preferida, los compuestos están en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 90%. En una forma de realización más preferida, los compuestos están en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 95%. En una forma de realización aún más preferida, los compuestos están en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 97,5%. En la forma de realización más preferida, los compuestos están en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99%.

[0680] Los compuestos de la invención en cuestión son útiles en procedimientos para tratar trastornos de la coagulación que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los ésteres halogenados de esta invención a un individuo en necesidad de tratamiento. Los compuestos terapéuticos de esta invención son aplicables tanto en contextos de medicina veterinaria como en clínica humana. Además, los compuestos de esta invención tienen unas propiedades terapéuticas similares a las del compuesto parental sin modificar (COUMADIN). Consecuentemente, los índices de dosificación y las vías de administración de los compuestos desvelados son similares a las ya usadas en la técnica y conocidas por el artesano experto (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference, 54^a Ed., Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000, o la patente de EE.UU. 5.856.525 incorporada al presente documento como referencia en su totalidad).

[0681] Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o en pulverización, o por vía rectal, en formulaciones de de dosificación unitaria que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, según se usa en este documento, incluye la inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal, o técnicas de infusión y similares. Además, se proporciona a formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de la presente invención pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, y si se desea, con otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, en emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

[0682] Las formulaciones se describen con detalle en diversas fuentes que son bien conocidas y están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, de E. W. Martin, describe formulaciones que pueden usarse en relación con la invención en cuestión. En general, las composiciones de la invención en cuestión se formularán de forma que una cantidad eficaz del (los) compuesto(s) bioactivo(s) se combine(n) con al menos un portador, disolvente, excipiente y/o adyuvante adecuado, con objeto de facilitar la eficaz administración de la composición.

[0683] Según la invención, las composiciones farmacéuticas comprenden, como principio activo, una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención y uno o más portador(es) y/o diluyente(s) no

tóxico(s) farmacéuticamente aceptable(s). Algunos ejemplos de dichos portadores para su uso en la invención incluyen etanol, dimetilsulfóxido, glicerol, sílice, alúmina, almidón, y portadores y diluyentes equivalentes.

5 **[0684]** Además, los portadores aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, capsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación.

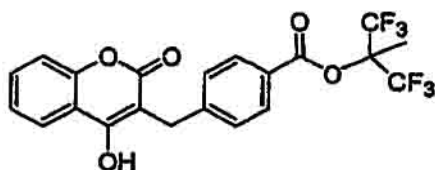
10 **[0685]** Las composiciones farmacéuticas desveladas pueden subdividirse en dosis unitarias que contienen unas cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en recipientes de papel o de plástico o en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una preparación de base líquida o formulada para ser incorporada en productos alimenticios sólidos, gomas de mascar o pastillas.

15 **[0686]** El término "individuo(s)" se define como un único mamífero al que se le administra un compuesto de la presente invención. El mamífero puede ser un roedor, por ejemplo, un ratón o una rata, o un no roedor, por ejemplo un cerdo, un caballo, un conejo, una cabra, una vaca, un gato, un perro, o puede ser un ser humano. En una forma de realización preferida, el individuo es un ser humano.

20 **[0687]** A continuación se presentan algunos ejemplos que ilustran los procedimientos para llevar a la práctica la invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes. Todos los porcentajes son en peso y todas las proporciones de mezclas disolventes son en volumen salvo que se indique de otro modo. Las reacciones se realizaron en disolventes secos en una atmósfera de nitrógeno salvo que se indique de otro modo, y fueron seguidas
25 por una cromatografía en capa fina (TLC) en placas Analtech (0,25 mm) rellenas de vidrio prerrecubiertas con gel de sílice que se visualizaron mediante una luz UV de onda corta o en una cámara de yodo. El término "tratamiento estándar" se refiere a la adición de agua a la mezcla de reacción, a la extracción con EtOAc (3 x), al lavado de las capas orgánicas combinadas sucesivamente con agua y salmuera, al secado sobre Na₂SO₄ anhidro, al filtrado y a la concentración en un rotavapor Buchi R-114. Las separaciones cromatográficas se realizaron en columnas de gel de sílice (Aldrich Silica Gel 70-230 de luz de malla, 60 Å) o en un manipulador de líquidos Gilson usando una columna Polaris C18 en fase inversa (5 µ, 100 x 212). Los espectros de RMN-¹H se registraron con un espectrómetro Nicolet/GE NT 300.

35 **Ejemplo 1 - Preparación del 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico**

[0688]

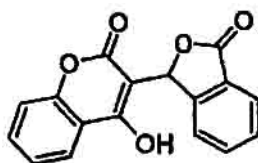


40 **[0689]** Se preparó trietilformiato amónico (TEAF) mediante la adición de TEA (20,0 ml) a ácido fórmico (16,5 ml) con enfriamiento en hielo. Al TEAF se añadió 4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etoxicarbonil) benzaldehído (3,78 ml) y 4-hidroxicromen-2-ona (6,0 g) y la mezcla resultante se calentó a 130 - 140°C durante 3 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc.

45 **[0690]** La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar un sólido de color amarillo claro. El sólido en bruto se recrystalizó en EtOH para dar el 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico (1,95 g).

50 **Ejemplo 2 - Preparación de 4-hidroxi-3-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-cromen-2-ona**

[0691]



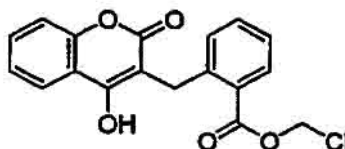
[0692] Se calentó a reflujo una disolución de 4-hidroxicromen-2-ona (650 mg) y 2-carboxibencilaldehído (300 mg) en EtOH durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a vacío para dar un aceite en bruto, que se diluyó con agua.

[0693] La 4-hidroxicromen-2-ona precipitada se recoge mediante filtración (490 mg). Se recogió una segunda cosecha de sólido a partir de las aguas madres y se trituró con EtOAc caliente y se filtró para proporcionar 4-hidroxi-3-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-cromen-2-ona en forma de un sólido de color blanco.

10

Ejemplo 3 - Preparación del clorometil éster del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico

[0694]



15

[0695] A una disolución de 4-hidroxi-3-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-cromen-2-ona (60 mg) en etanol se añadió Pd al 10%/C (10 mg) y después se agitó en un globo de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y el filtrado se concentró a vacío para dar el ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico en forma de un sólido de color blanco (50 mg). EM: 295 [M - H].

20

[0696] Se añadió una disolución de ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico en una disolución de bicarbonato sódico al 5% a una disolución de 1,5 equivalentes de clorosulfato de clorometilo en cloruro de metileno. Se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 horas. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar el clorometil éster del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido de color blanco.

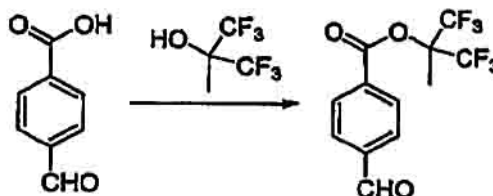
25

Ejemplo 4 - Preparación de 4-((4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil) benzoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-ilo

30

Etapas 1 La preparación del benzoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-ilo 4-formilo

[0697]



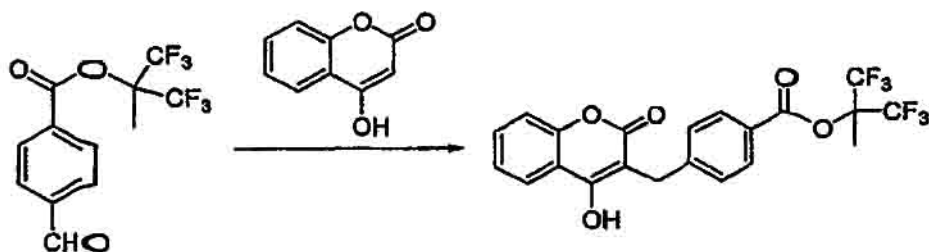
35

[0698] Se agitó una mezcla de 41,1 g (274 mmol) de 4-carboxibenzaldehído, 50 g (274 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metil-2-propanol y 33,4 g (274 mmol) de DMAP en 700 ml de DCM hasta homogeneidad (aproximadamente 0,5 h). La disolución se enfrió en un baño de hielo, en Ar, y se añadieron 52,3 g (274 mmol) de EDCI poco a poco. La reacción se agitó a TA durante 48 h y se concentró hasta un aceite en el rotavapor. El aceite se recogió con EA y se lavó con agua, 2 X con ácido cítrico diluido, 2 X con bicarbonato sódico diluido y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta 25,5 g de un sólido de color amarillo pálido.

40

Etapa 2: preparación del compuesto del título

[0699]



5

[0700] Se calentó una mezcla de 22 g (70 mmol) del benzaldehído, 11,3 g (70 mmol) de 4-hidroxycumarina, y 70 ml de 1,2:1 (v/v) de TEA/ácido fórmico a 140 C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h (3 h habrían sido mejor). El progreso de la reacción se controló mediante TLC usando 1:1 (1% de HOAc/EA) / Hexano. La mezcla se dejó enfriar brevemente y se trató con 50 ml de THF (para inhibir la cristalización) y se vertió en 500 ml de EA. La capa de EA se lavó 3 X con agua, una vez con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron un sólido de color blanco que puede ser recristalizado en EA o acetona.

[0701] Si se desea, el compuesto del título puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable, tal como la sal sódica.

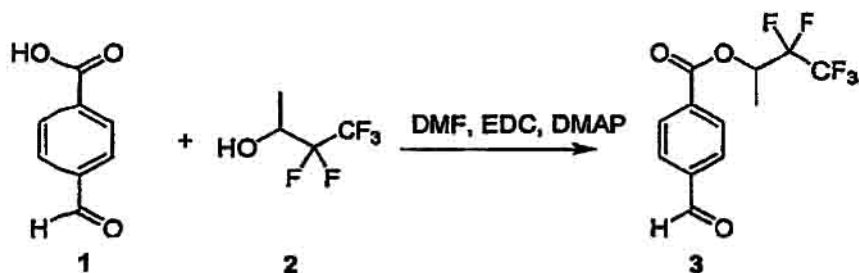
Ejemplo 5

Preparación de benzoato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il 4-((4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metilo)

20

Etapa 1: preparación de benzoato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il 4-formilo (3)

[0702]



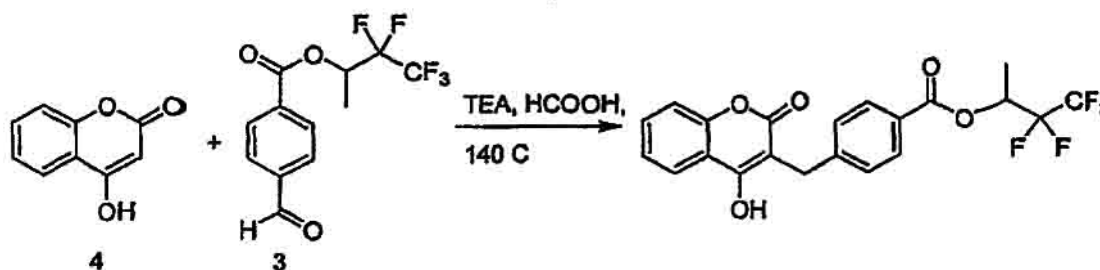
25

[0703] Se disolvió una mezcla de 4-carboxibenzaldehído (21,9 g, 145,9 mmol), 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanol (24,1 g, 146,9 mmol), EDC (33,5 g, 174,8 mmol) y DMAP (18,1 g, 148,1 mmol) en DMF (60 ml) a TA. Se agitó durante 36 h a TA. Se añadió hexano, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron tres veces con hexano. Se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 1:10) para producir el aldehído deseado en forma de un aceite de color amarillo (67%).

Etapa 2: preparación del compuesto del título

35

[0704]



[0705] Se añadió ácido fórmico (35,8 ml) a 4-hidroxycumarina (15,8 g, 97,5 mmol) y el aldehído 3 (28,9 g, 97,6 mmol). Se añadió trietilamina (43 ml) (exotérmica) a 0°C. Se calentó a 140°C y se agitó durante 4 h a esa temperatura. La disolución amarilla se enfrió hasta TA, se añadió acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente. El sólido de color ligeramente amarillo se recrystalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 98% de pureza (60% de rendimiento).

10 **[0706]** La sal sódica se elaboró como sigue: se disolvieron el ácido libre (21,39 g, 48,35 mmol) y NaHCO₃ (4,06 g, 48,30 mmol) en acetonitrilo (400 ml) y agua (100 ml) y se liofilizaron para producir la sal sódica en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 6: preparación de propanoato de (S)-((R)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il) 2-(6-metoxinaftalen-2-ilo)

15

Etapa 1: preparación de propanoato de (2S)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il 2-(6-metoxinaftalen-2-ilo) (mezcla de diastereómeros) (6)

20 **[0707]**

20



[0708] Se disolvió una mezcla de (S)-naproxeno (9,23 g, 40,1 mmol), 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanol racémico (6,58 g, 40,1 mmol), EDC (9,20 g, 48,0 mmol) y DMAP (4,89 g, 40,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 8 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, después se lavó sucesivamente con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar, se obtuvo una mezcla de ésteres de naproxeno diastereoméricos en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: se separaron pequeñas cantidades de los diastereómeros mediante HPLC en fase inversa (columna C₁₈, con del 50% al 70% de CH₃CN/agua.)

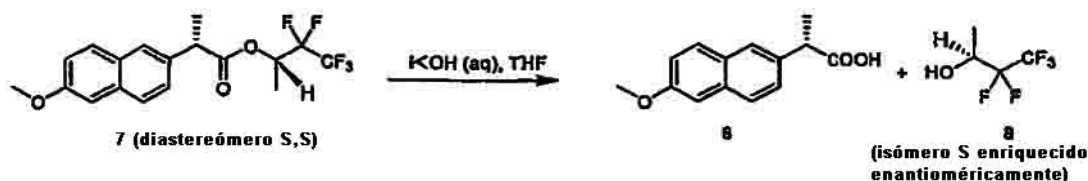
[0709] Éster de (S,S)-naproxeno (diastereómero individual) RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,35 - 5,42 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,0 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz) δ - 82,0 (s, 3F), -122,7 (dd, J = 7,0, 278,2 Hz, 1F), -128,6 (dd, J = 16,0, 278,9 Hz, 1F).

[0710] Éster de (S,R)-naproxeno (diastereómero individual) RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,47 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz) δ - 82,0 (s, 3F), -122,7 (dd, J = 7,0, 278,2 Hz, 1F), -128,6 (dd, J = 16,0, 279,1 Hz, 1F).

Etapa 3: el agente de resolución del naproxeno se eliminó hidrolíticamente.

[0711]

45

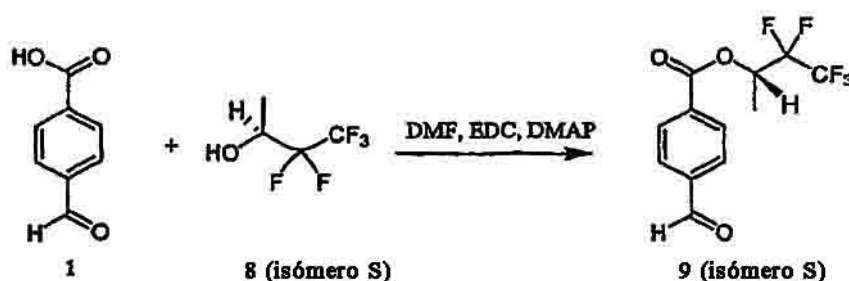


[0712] Se trató el éster (S,S)-naproxeno (3,83 g, 10,18 mmol) de la etapa 2 con KOH 1 N (19 ml) y THF (19,5 ml) a temperatura ambiente. La emulsión se agitó a temperatura ambiente y se transformó en una disolución 5 transparente después de 3 h. Después de agitar durante una hora adicional, se añadió CH₂Cl₂ (50 ml) y la disolución se lavó con NaHCO₃ saturado (cuatro veces) y se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para proporcionar una disolución del isómero S del alcohol. La disolución se usó directamente en la siguiente etapa, sin purificación.

Etapa 4: se forma el éster.

10

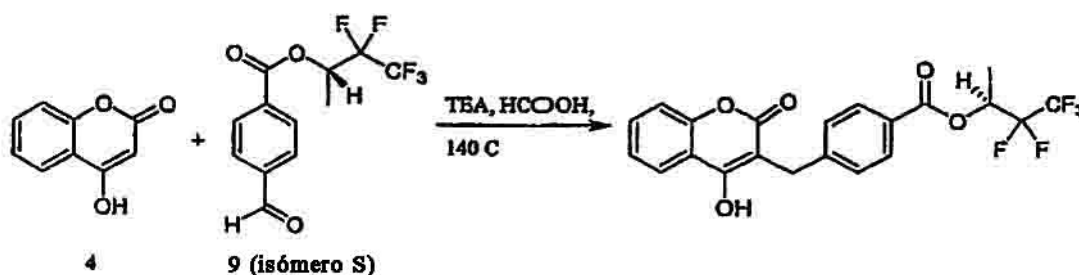
[0713]



15 [0714] A una disolución del isómero S del alcohol de la etapa 3 se añadió 4-carboxibenzaldehído (3,35 g, 22,3 mmol), EDC (5,14 g, 26,8 mmol) y DMAP (2,70 g, 22,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado (acuoso) y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, de filtrar y de concentrar, el residuo se purificó mediante 20 cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 1:10) para producir el 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metil-propil éster del ácido (S)-4-formil-benzoico en forma de un aceite de color amarillo (82%).

Etapa 5: el acoplamiento final - preparación de benzoato de (S)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il 4-((4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metilo)

25 [0715]



[0716] Se disolvieron 4-hidroxycumarina (1,367 g, 8,44 mmol) y 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metil-propil éster del 30 ácido (S)-4-formil-benzoico (2,505 g, 8,46 mmol) en ácido fórmico (3,0 ml) y Et₃N (3,6 ml) a 0°C. Después de agitar a 140°C durante 4 h, la disolución de color amarillo se enfrió hasta la TA, se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y de concentrar, el sólido de color amarillo pálido se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH 100:6 y DCM:MeOH 100:5) para producir el compuesto del título en un ee del 92,5%, según se determinó mediante una HPLC quiral. 35

[0717] La sal sódica se elaboró como sigue: se disolvieron el ácido libre (1,60 g, 3,62 mmol) y NaHCO₃ (303

mg, 3,62 mmol)) en acetonitrilo (25 ml) y agua (5 ml), y después se liofilizaron para producir la sal sódica deseada en forma de un sólido de color blanco.

EM *m/e* 465 (MNa⁺), 441 (M - H); RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,76 - 7,80 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (dt, 1H), 5 7,02 - 7,08 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (DMSO - *d*₆) δ -81,3 (s, 3F), -121,2 (dd, *J* = 7,0, 276,7 Hz, 1F), -128,2 (d, *J* = 17,1, 276,7 Hz, 1F).

Ejemplo 7

10 Preparación de benzoato de (R)-3,3,4,4,4-pentafluoroburtan-2-il 4-((4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metilo)

[0718] Usando unos métodos y procedimientos esencialmente análogos a los del Ejemplo 6, se hidrolizó el diastereómero (S,R) del Ejemplo 6, etapa 2, para proporcionar el deseado isómero (R) del alcohol, que después se acopló con 4-carboxibenzaldehído para proporcionar 4-formilbenzoato de (R)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ilo, que 15 después se acopló con 4-hidroxycumarina para proporcionar el compuesto del título.

La sal sódica se elaboró como sigue: se disolvieron el ácido libre (1,605 g, 3,63 mmol) y NaHCO₃ (303 mg, 3,62 mmol) en acetonitrilo (20 ml), agua (5 ml), y después se liofilizaron para producir la sal sódica, en forma de un sólido de color blanco. EM *m/e* 465 (MNa⁺), 441 (M - H); RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,81 (dd, *J* = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,80 20 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 2H), 5,71 - 5,80 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (DMSO - *d*₆) δ -81,3 (s, 3F), -121,2 (dd, *J* = 6,0, 265,6 Hz, 1F), -128,2 (dd, *J* = 16,2, 265,8 Hz, 1F).

Ejemplo 8

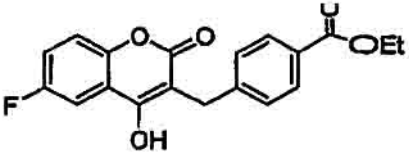
25

[0719] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según los procedimientos y los esquemas descritos en este documento.

Nombre
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoico
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de metilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de etilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanamida
propanoato de 2-hidroxiatil 3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilo
propanoato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropil 3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de 3,3,3-trifluoropropilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de 2-(fenilsulfonil) etilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de 2-(metilsulfonil) etilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de 2-(4-fluorofenil) etilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo
ácido 2-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil] benzoico
ácido {4-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil]fenil} acético
ácido {4-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil]fenil} acético
2-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil] benzoato de metilo
ácido 3-{2-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil]fenil} propanoico
3-{2-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil]fenil} propanoato de etilo

ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-(4-metoxifenil) propanoico
3-[3-etoxi-1-(4-metoxifenil)-3-oxopropil]-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-4-olato sódico
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) butanoico
3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) butanoato de etilo
ácido 4-[3-etoxi-1-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-oxopropil] benzoico
4-[3-etoxi-1-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-oxopropil] benzoato de etilo
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) hexanoico
3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) hexanoato de etilo
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-5-metilhexanoico
3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-5-metilhexanoato de etilo
ácido 3-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
ácido 3-(3,4-diclorofenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
ácido 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoato de etilo
ácido 4-[bis(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoico
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoato de etilo
3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoato de ciclohexilo
4-[bis(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de metilo
ácido 5-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]-2-metoxibenzoico
5-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]-2-metoxibenzoato de metilo
ácido 5-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]-2-isopropoxibenzoico
5-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]-2-isopropoxibenzoato de metilo
5-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]-2-isopropoxibenzoato de isopropilo
2-{4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]fenoxi}-2-metilpropanoato de etilo
<i>N</i> -(4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]benzoil)- <i>L</i> -valinato de metilo
<i>N</i> -(4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]benzoil) glicinato de metilo
<i>N</i> -(4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]benzoil)- <i>N</i> -metilglicinato de metilo
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil] propanoico

3-(6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-fenilpropanoato de etilo
<i>N</i> -[3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-(4-metoxifenil)propanoil] glicinato de metilo

ácido {4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]fenoxi} acético
{4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]fenoxi} acetato de metilo
2-[bis(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de etilo

4-[(6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de etilo
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-(1-naftil) propanoico
3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-(1-naftil) propanoato de metilo
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-(2-naftil) propanoico
3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-(2-naftil) propanoato de metilo
ácido 3-{4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]fenil} propanoico
3-{4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]fenil} propanoato de metilo
4-hidroxi-3-(4-hidroxibencil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona
propionato de 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] fenilo
pivalato de 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] fenilo
benzoato de 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] fenilo
2,6-dimetilbenzoato de 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] fenilo
2-metilbenzoato de 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] fenilo
ácido 6-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]-2-naftoico
6-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]-2-naftoato de etilo
3-(bencilamino)-4-hidroxi-2 <i>H</i> -cromen-2-ona
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil] propanoico
4-hidroxi-3-(3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona
3-bencil-4-hidroxi-2 <i>H</i> -cromen-2-ona
4-hidroxi-3-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona
ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil] propanoico
ácido (3 <i>S</i>)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
ácido (3 <i>R</i>)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
ácido 2-bencil-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
2-bencil-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoato de etilo
ácido 3-ciclohexil-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoico
3-ciclohexil-3-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) propanoato de etilo
2-(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) butanoato de etilo

ácido (4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)(fenil) acético
(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il) (fenil) acetato de etilo
ácido 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoico
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de metilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de butilo
3-(4-[(2-hidroxietoxi)carbonil]bencil)-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-4-olato sódico
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de isopropilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2-dimetilpropilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2-metoxietilo
benzoato de 2-pirrolidin-1-iletíl 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil]
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2-(metilsulfonil) etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 3,3,3-trifluoropropilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metilpropilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 4-fluorobencilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2-(4-fluorofenoxi) etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2-(fenilsulfonil) etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de ciclopropilmetilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2-fluoro-1-(fluorometil) etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de fenilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,3-dimetilfenilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2-metilfenilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-(trifluorometil) etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,6-dimetilfenilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2-(fenilsulfinil) etilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 4-fluoro-2-metilfenilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metilpropilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metilpropilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de (1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo
4-[(4-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)metil] benzoato de (1 <i>R</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo
4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona

Ejemplo 9 - Efectos de los compuestos sobre la actividad de la reductasa de epóxido de la vitamina K

[0720] Los compuestos de la invención en cuestión se ensayaron frente a la reductasa de epóxido de la vitamina K.

5 **[0721]** En resumen: se incubaron concentraciones crecientes de los compuestos en presencia de epóxido de la vitamina K y en presencia de una preparación microsomal bovina que contiene reductasa de epóxido de la vitamina K. La cantidad epóxido de la vitamina K residual al final del periodo de incubación era directamente proporcional a la actividad inhibitora de los compuestos del ensayo sobre la enzima.

10 **[0722]** Los ensayos se realizaron como sigue:

[0723] Se prepararon microsomas a partir de hígado de vaca fresco según el método descrito en: "Purification of gamma-glutamyl carboxilase from bovine liver. Wu SM, Mutucumarana VP, y Stafford DW. Methods in Enzymology (1997) 282: 346 - 57".

15

[0724] Se prepararon diluciones sucesivas de los compuestos del ensayo como sigue: disolver los compuestos del ensayo hasta una dilución final de 10 mM en agua o en DMSO (si no es soluble en agua). A partir de esta disolución madre, preparar 2 diluciones adicionales diluyéndola con agua: una disolución 200 μ M y una disolución 5 mM. Preparar una serie de tubos como sigue:

20

Tabla 1

Nº de tubo	Sustrato	Agua (μ l)
1	30 μ l de disolución 200 μ M	0
2	20 μ l de disolución 200 μ M	10
3	10 μ l de disolución 200 μ M	20
4	45 μ l de disolución 5 mM	--
5		30
6		30
7		30
8		30
9		30

[0725] Retirar 15 μ l del tubo 4 y añadirlos al tubo 5, agitar vorticialmente, después retirar 15 μ l del tubo 5 y añadirlos al tubo 6, agitar vorticialmente, etc... hasta que se añaden 15 μ l al tubo 9. Agitar vorticialmente y después retirar 15 μ l del tubo 9.

[0726] Preparar otro conjunto de 4 tubos y añadir 30 μ l de agua.

30 **[0727]** Se preparó una mezcla de reacción que consiste en 600 μ l de tampón (NaCl 2,5 M, MOPS 0,125 M, pH 7,5), 520 μ l de agua y 150 μ l de CHAPS al 10%. Los tubos se mantuvieron en hielo durante 5 minutos y después se añadieron 500 μ l de de la preparación microsomal. La mezcla se mezcló vorticialmente y se mantuvo en hielo durante 10 min para una solubilización suficiente. A esto se añadieron 150 μ l de disolución de epóxido de vitamina K (1,5 mg/ml en isopropanol), después se agitó vorticialmente de nuevo y se mantuvo en hielo durante 5 minutos. Se añadió una alícuota (70 μ l) de esta mezcla de reacción a cada una de las series de tubos preparadas anteriormente y que contenía diluciones sucesivas de los compuestos del ensayo en 30 μ l de agua. Después los tubos se agitaron vorticialmente y se mantuvieron en hielo durante 5 min. A 2 de los tubos que contenían agua se añadieron 500 μ l de un reactivo de detención que consiste en 5 volúmenes de AgNO₃ 50 mM y 5 volúmenes de isopropanol. Estos 2 tubos se usaron para medir un valor de cero.

40

[0728] Los tubos se colocaron en una mezcladora a 30C durante 3 min y se añadieron 5 ml de una disolución de DTT 100 mM en agua. Después los tubos se agitaron vorticialmente y se mantuvieron en la oscuridad sin agitación durante otros 20 min, al final de lo cual se añadieron 500 μ l del reactivo de detención.

45 **[0729]** Después se añadieron a cada tubo 600 μ l de una disolución de 100 μ g/ml de vitamina E en hexano, los tubos se taparon y se agitaron vorticialmente durante 1 minuto. Después los tubos se centrifugaron durante 5 min a 5.000 g, la capa superior (la capa de hexano) se transfirió a una serie de tubos nuevos. El hexano se evaporó a

temperatura ambiente en la oscuridad usando una speedvac, y el agregado resultante se resuspendió en 100 μ l de metanol.

[0730] Entonces se midió la cantidad de epóxido de la vitamina K en cada muestra usando un método de determinación mediante HPLC. El epóxido de la vitamina K residual se representó entonces gráficamente frente a la concentración del compuesto de ensayo. Los resultados se muestran en las Figuras 1 - 9.

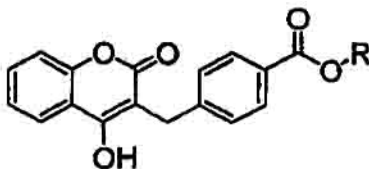
Ejemplo 10 - Metabolismo en microsomas humanos agrupados

10 **[0731]** Se usaron microsomas hepáticos humanos agrupados como un modelo *in vitro* de metabolismo del fármaco. Estos microsomas contienen ambas enzimas metabólicas del fármaco, esterasa y CYP450. Los microsomas humanos agrupados se suspendieron en tampón Tris (50 mM, pH 7,4) hasta una concentración final de 1 mg/ml de proteína microsomal. Se añadieron los compuestos del ensayo disueltos en acetonitrilo:DMSO (1:99) hasta una concentración final de 2 μ M. Las incubaciones se realizaron a 37°C y las muestras (50 μ l) se recogieron
15 después de 5, 15, 30, 60 y 90 minutos, y después se precipitaron mediante la adición de 100 μ l de acetonitrilo que contenía el estándar interno y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 15 min a 4°C. Las muestras se analizaron mediante CL/EM/EM para comprobar su contenido en el fármaco parental.

[0732] Para determinar el papel del CYP450 en el metabolismo, las incubaciones se realizaron con o sin un sistema regenerador de NADPH - el NADPH es un cofactor obligado para las enzimas del CYP450. Las incubaciones que incluyeron el cofactor NADPH representan el metabolismo total por CYP450 + esterasa. Las incubaciones que no contenían nada de NADPH representan únicamente el metabolismo de la esterasa. Por lo tanto, cuando la disminución relativa de fármaco parental observada es mayor en presencia de NADPH, el metabolismo está mediado por el CYP450. Cuando la disminución relativa es equivalente en presencia y en
25 ausencia del cofactor, el metabolismo está mediado por la esterasa.

[0733] Se realizó un conjunto adicional de incubaciones como control: estas incubaciones no contenían microsomas y establecieron la estabilidad del compuesto en el sistema del ensayo. Todos los compuestos eran estables. Los compuestos del ensayo tenían la fórmula general:

30



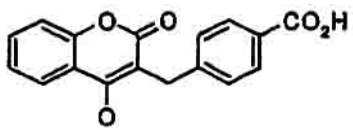
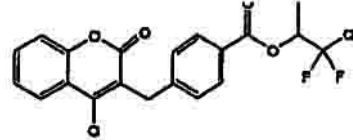
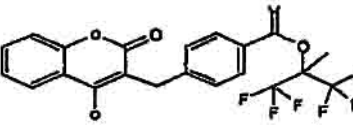
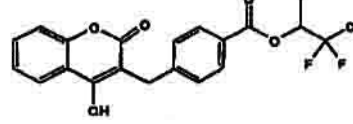
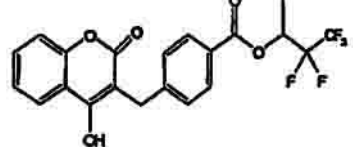
en la que R representa un grupo capaz de formar una fracción éster. Se ensayaron estructuras similares de forma que la única diferencia fuera la presencia o la ausencia de un átomo de halógeno en el grupo éster. Los resultados
35 se muestran en las Figuras 12 - 14.

[0734] De forma análoga, se ensayaron compuestos en los que R es CH₃, CH₂-CH₃, (CH₂)₃CH₃, CH₂-CH₂-OH, CH₂-C(CH₃)₃, CH₂-CH₂-O-CH₃, 1-pirrolidiniletilo, CH₂-CH₂-SO₂-CH₃, bencilo, CH₂-CH₂-O-fenilo, CH₂-CH₂-SO₂-fenilo, CH₂-ciclopropilo, fenilo, fenilo sustituido. En todos los casos, el CYP450, o era el único agente metabólico
40 presente, o si había esterases presentes, el CYP450 era la vía principal. Se ensayaron otros ésteres halogenados tales como compuestos en los que R es CH(CH₂F)₂, C(CH₃)(CF₃)₂, ciclohexilo polifluorado. En todos los casos, el metabolismo era principalmente por la esterasa.

[0735] En un conjunto individual de incubaciones se ensayaron los efectos de paraoxon, un conocido
45 inhibidor de la esterasa, con objeto de confirmar que el metabolismo observado era debido a la esterasa. El paraoxon, a una concentración final de 320 μ g/ml, inhibió eficazmente el metabolismo de los ésteres halogenados, según se muestra en la Figura 15, confirmando que la esterasa era la principal enzima implicada en el metabolismo de los compuestos halogenados.

50 **[0736]** A continuación aparecen datos adicionales generados esencialmente mediante el uso del protocolo de ensayo descrito anteriormente.

Estabilidad de diversos compuestos (a una concentración final de 2 μ M) en microsomas humanos agrupados

Estructura	Cl ₅₀ de VKER (μM)	CYP + Esterasa % de estabilidad a los 90 min (Est T ^{1/2})	Esterasa % de estabilidad a los 90 min (Est T ^{1/2})	Tampón % de estabilidad a los 90 min (Est T ^{1/2})
	> 30,00	101% (> 90 min)	ND	99% (> 90 min)
 Racémico	3,38	69% ** (> 90 min)	70% ** (> 90 min)	108% ** (> 90 min)
	5,07	91% ** (> 90 min)	96% ** (> 90 min)	92% ** (> 90 min)
 Isómero S	4,02	70% (> 90 min)	86% (> 90 min)	123% (> 90 min)
 Isómero R	4,15	24% (~30 min)	27% (-30 min)	113% (> 90 min)
Warfarina	3,0 ± 0,8 *			

* es la media de 3 experimentos realizados en 3 días distintos

[0737] Los resultados indican que la incorporación de un enlace éster hace posible cambiar el metabolismo desde una degradación mediada por las vías de CYP hacia una degradación mediada por las de esterasa de carboxilo.

5

Ejemplo 11 Estudio con células HEK-293

[0738] Se crearon registros electrofisiológicos del I_{Kr} en células HEK-293 transfectadas de forma estable en la configuración de célula completa de la técnica de pinzamiento zonal (Hamill y col, 1981) usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Foster City, CA). Los microelectrodos de pinzamiento se extrajeron de tubos de vidrio de borosilicato de 1,5 mm usando un extractor vertical de pipetas en dos etapas (Narishige, East Meadow, NY). Cuando se rellenaron con la disolución de registro, los microelectrodos de pinzamiento tenían una resistencia de 3 - 5 MΩ. Las células HEK-293 se colocaron en placas de 35 mm con celdas de plástico y en discos de cultivo tisular durante 2 - 3 días. Para la aplicación de las disoluciones que contienen el fármaco a las células se usó el sistema SF-77B (Warner Instrument Corp, Hamden, CT). Los intercambios de disolución se completaron en 20 ms. Los datos de corriente se digitalizaron en línea usando un tablero de análogo a digital DigiData 1200A (Axon Instruments) y se almacenaron en el disco duro de un ordenador Pentium compatible con IBM (GP7-600 MHz, Gateway Computer, Sioux City, ND). Los protocolos experimentales de pinzamiento de voltaje y el análisis de los

datos fuera de línea se realizaron mediante el uso del programa informático pCLAMP7 (Axon Instruments). Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (22 - 23°C).

[0739] La composición de la disolución de control extracelular se describe en la tabla, a continuación. Su pH se ajustó a 7,4 usando NaOH.

[0740] La disolución de relleno de los electrodos de pinzamiento se describe en la tabla, a continuación, y su pH se ajustó a 7,4 usando KOH.

Registros electrofisiológicos del I_{Kr}	
Fuente	células HEK-293 de mamífero que expresan el gen hERG
Potencial	-80 mV
Despolarización	+10 mV durante 20 s
Repolarización	-50 mV durante 5 s
Temperatura de incubación	22 - 23°C
Disolución extracelular	NaCl 140 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinaetansulfónico (HEPES) 10 mM y glucosa 11 mM
Tampón del electrodo	gluconato potásico 135 mM, $MgCl_2$ 1 mM, ácido etilenglicoltetraacético (EGTA) 5 mM, HBPEs 10 mM, MgATP 5 mM

10

[0741] Se estudió el efecto de la warfarina, 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-(trifluorometil) etilo, y de su correspondiente metabolito ácido, el ácido 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)metil] benzoico, en el I_{Kr} en una línea celular HEK-293 transfectada de forma estable mediante el uso de un protocolo en dos pulsos. Las células se pinzaron con un potencial de mantenimiento de -80 mV y se despolarizaron hasta +10 mV durante un periodo de 20 s para activar el I_{Kr} y después se aplicó una etapa de repolarización a -50 mV durante 5 s para desencadenar una corriente de cola de desactivación hacia fuera (el I_{Kr} de cola). El protocolo en dos pulsos se aplicó cada 45 s. Se midió la amplitud de la cola del I_{Kr} como la diferencia entre la corriente del pico y la corriente de la línea de base a -50 mV en control y en presencia de los compuestos ATI cuando se obtuvo el bloque en estado estacionario.

20

[0742] El estudio demostró que el 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)metil] benzoato de 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-(trifluorometil) etilo, y su correspondiente metabolito ácido, el ácido 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)metil] benzoico, no tenía ningún efecto inhibitorio sobre el I_{Kr} humano ($CI_{50} > 100$ y $> 1.000 \mu M$, respectivamente.) Ni tampoco ningún compuesto mostró una actividad significativa en un amplio ensayo de cribado de receptores celulares y bioquímicos a unas concentraciones de hasta $10 \mu M$.

25

[0743] Los expertos en la técnica pueden realizar fácilmente modificaciones de los compuestos desvelados en este documento. Por lo tanto, los análogos, derivados, enantiómeros y sales de los compuestos ejemplificados están en el ámbito de la invención en cuestión. Con el conocimiento de los compuestos de la invención en cuestión y sus estructuras, los químicos expertos pueden usar procedimientos conocidos para sintetizar estos compuestos a partir de los sustratos disponibles.

30

[0744] Debería entenderse que los ejemplos y las formas de realización descritas en este documento tienen únicamente propósitos ilustrativos y que las personas expertas en la técnica sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos.

35

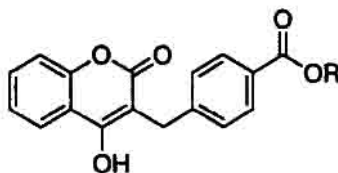
[0745] La invención y la forma y el proceso de elaborarla y crearla, están ahora descritos en unos términos tan completos, claros, concisos y exactos como para permitir a cualquier persona experta en la materia a la que pertenece, la elaboración y el uso de los mismos. Debe entenderse que lo anterior describe formas de realización preferidas de la invención, y que pueden realizarse modificaciones en la misma sin desviarse del ámbito de la invención, según se establece en las reivindicaciones. Para destacar y particularmente reivindicar inequívocamente el asunto en cuestión contemplado como invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta memoria descriptiva.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos de la coagulación,

5



Fórmula VI,

10 en la que,

R es alquilo C₁-C₈ sustituido con al menos un halógeno;

R es alquilo C₂-C₈ sustituido con al menos un halógeno;

15

R es alquilo C₃-C₇ sustituido con al menos un halógeno; o R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos un halógeno.

2. El compuesto para su uso según la Reivindicación 1 en el que,

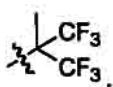
20 R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos un grupo flúor;

R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos dos grupos flúor;

R es un grupo terc-butilo con al menos seis grupos flúor; o

25

R es



30 3. El compuesto para su uso según la Reivindicación 1 en el que,

R es alquilo C₃-C₆ sustituido con al menos un grupo cloro.

4. Un compuesto para su uso según la Reivindicación 1, en el que el trastorno de la coagulación se elige de entre el grupo que consiste en trombosis venosa, embolia pulmonar y complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular, y complicaciones tromboembólicas asociadas con la sustitución de válvulas cardíacas.

5. El compuesto para su uso según la Reivindicación 2 en el que el trastorno de la coagulación se elige de entre el grupo que consiste en trombosis venosa, embolia pulmonar y complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular, y complicaciones tromboembólicas asociadas con la sustitución de válvulas cardíacas.

6. El compuesto para su uso según la Reivindicación 3 en el que el trastorno de la coagulación se elige de entre el grupo que consiste en trombosis venosa, embolia pulmonar y complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular, y complicaciones tromboembólicas asociadas con la sustitución de válvulas cardíacas.

7. El compuesto para su uso de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en el que el tratamiento de los trastornos de la coagulación es mediante la inhibición de la reductasa de epóxido de la vitamina K.

8. El compuesto para su uso según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en el que el tratamiento de los trastornos de la coagulación es mediante la inhibición de la síntesis de los factores de coagulación.
9. El compuesto para su uso según la Reivindicación 1, 7 u 8, en el que los factores de coagulación son uno o más de Factor II, Factor VII, Factor IX, Factor X, proteína C y proteína S.

Figura 1: actividad inhibidora de la VKER del ácido 3-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen 3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil) propiónico.

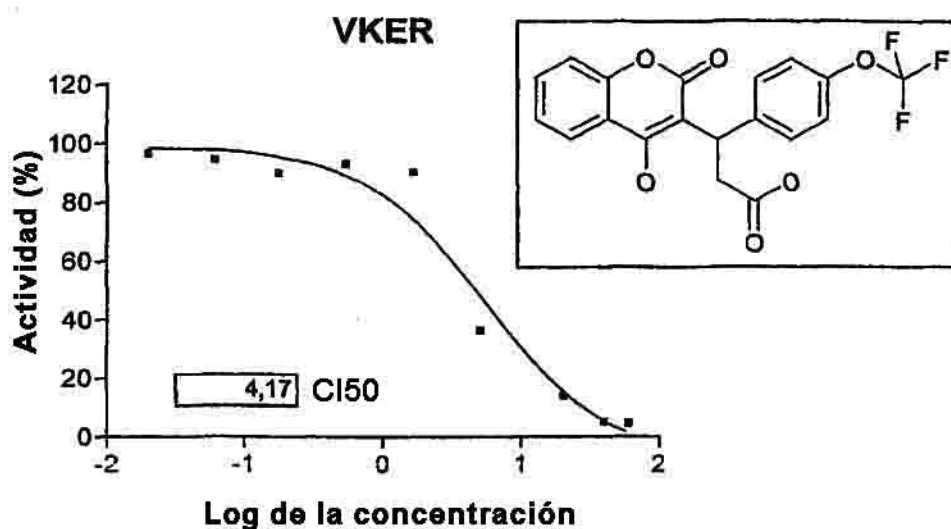


Figura 2: actividad inhibidora de la VKER del 2,2,3,3,3-pentafluoro-propil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

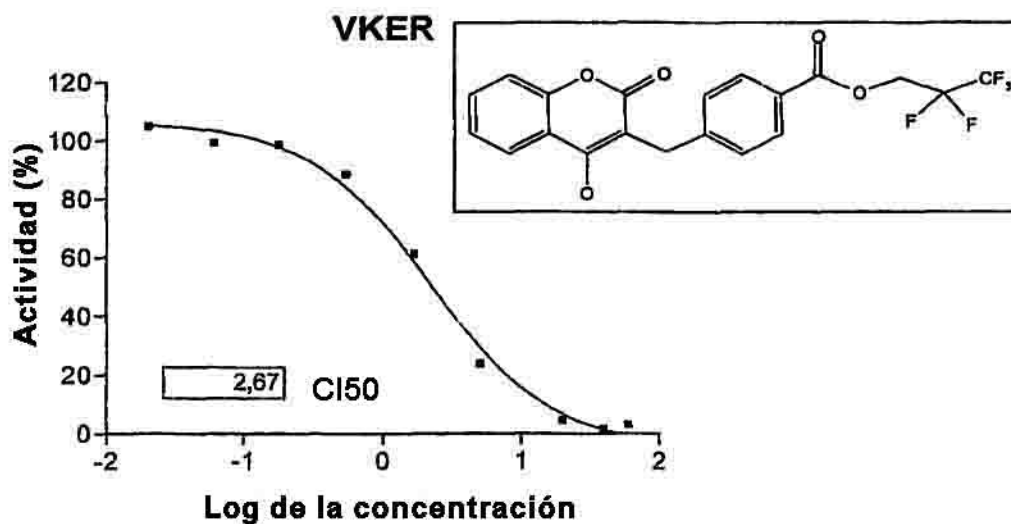


Figura 3: actividad inhibidora de la VKER del 3,3,3-trifluoro-propil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

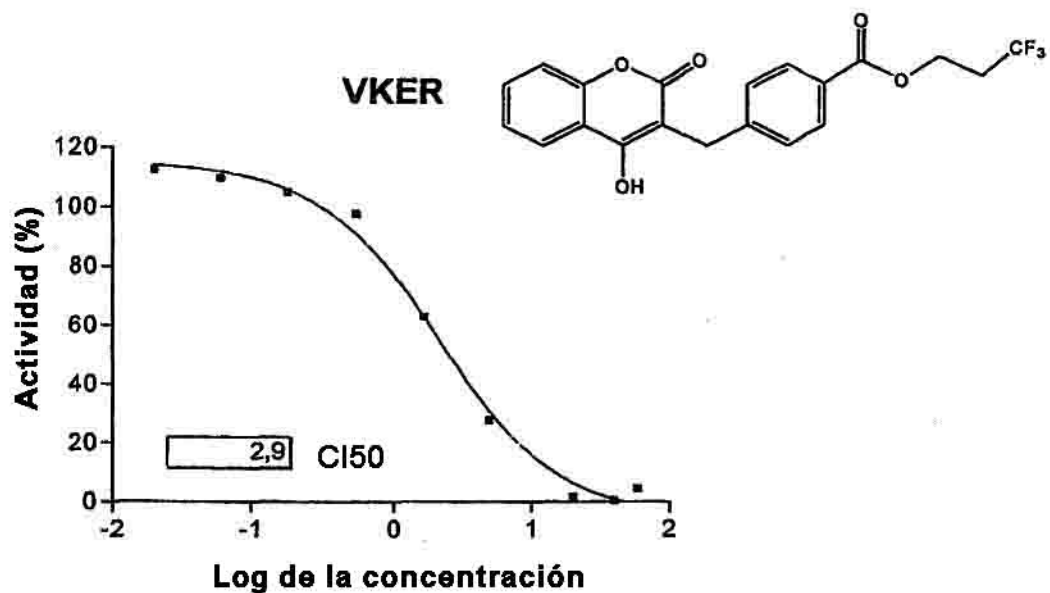


Figura 4: actividad inhibidora de la VKER del 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metil-propil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

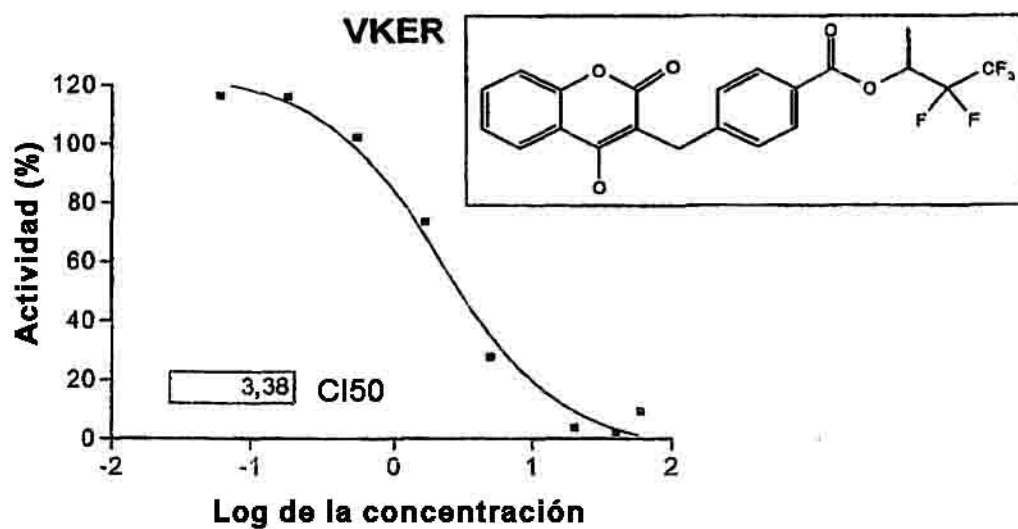


Figura 5: actividad inhibidora de la VKER del 4-fluoro-bencilo éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

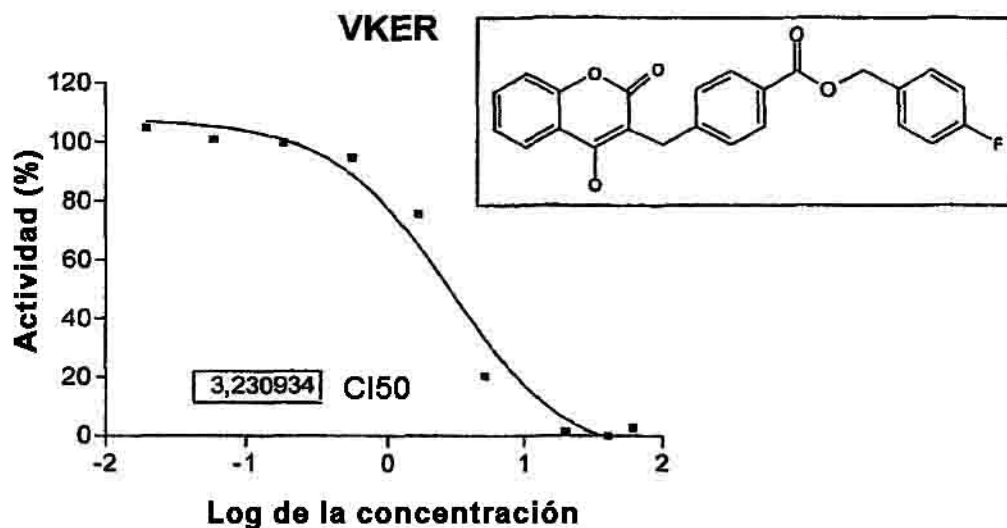


Figura 6: muestra la actividad inhibidora de la VKER del 2-(4-fluoro-fenoxi) etil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

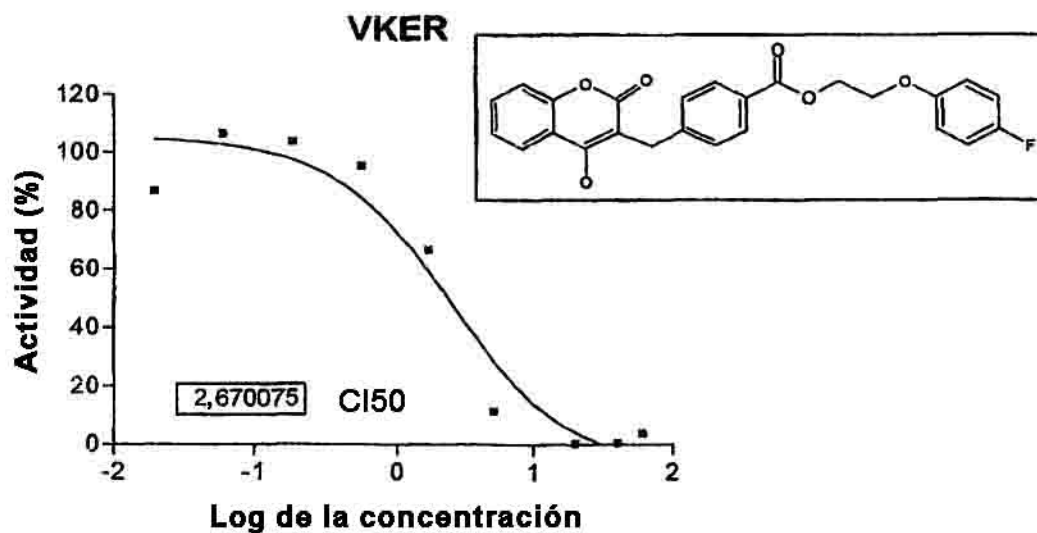


Figura 7: actividad inhibidora de la VKER del 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

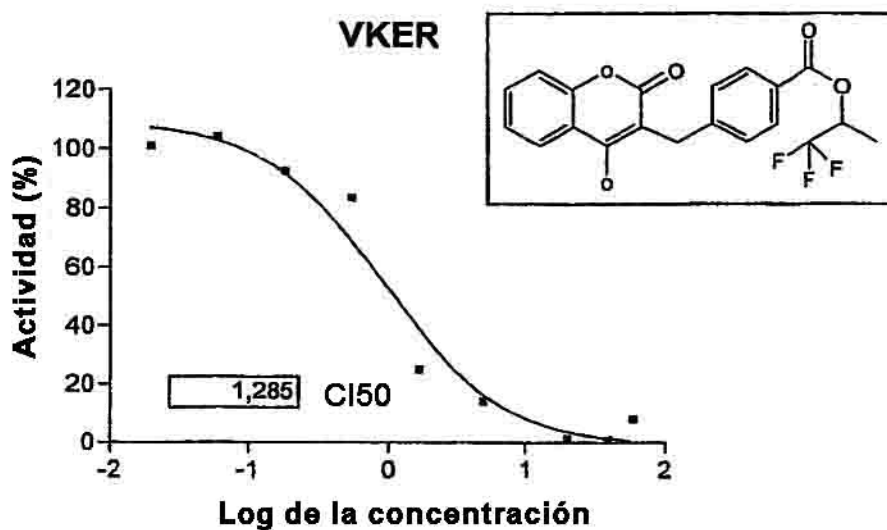


Figura 8: actividad inhibidora de la VKER del 2,2,2 trifluoro-1-trifluorometiletil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

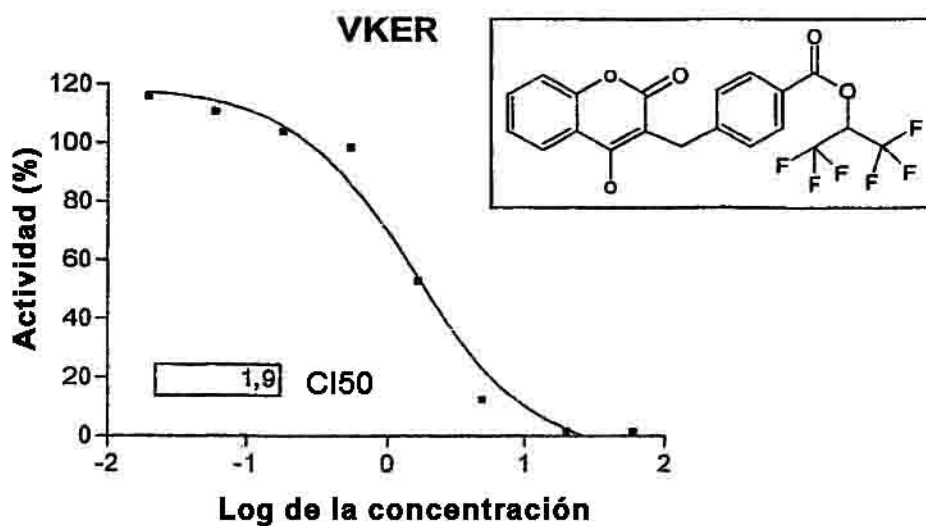


Figura 9: actividad inhibidora de la VKER del 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometiletil éster del ácido 4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-ilmetil) benzoico.

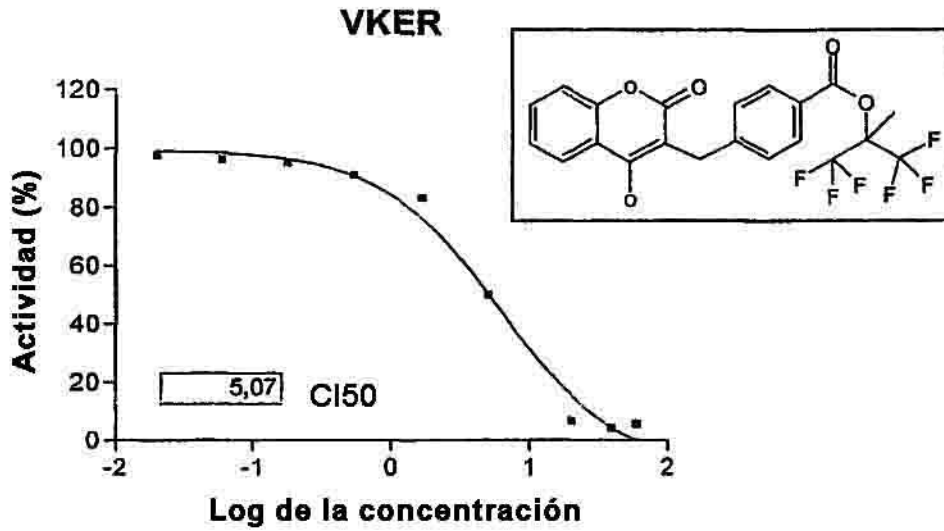


Figura 10 muestra la actividad inhibidora de la VKER de la warfarina.

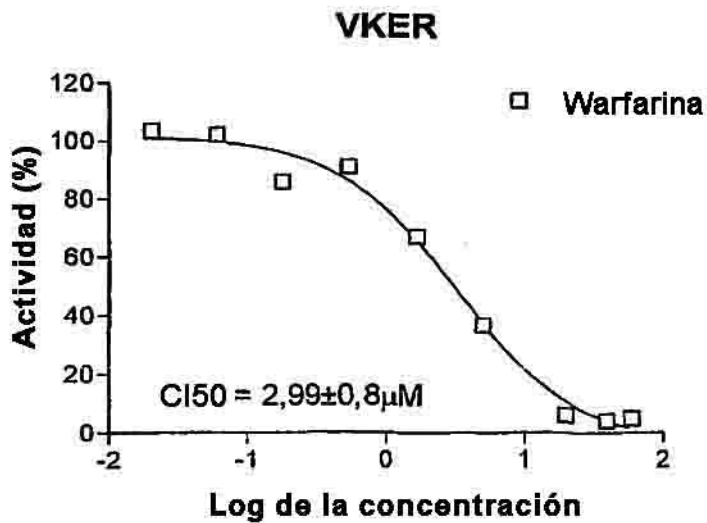


Figura 11: actividad inhibidora de la VKER del ácido 4-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil] benzoico.

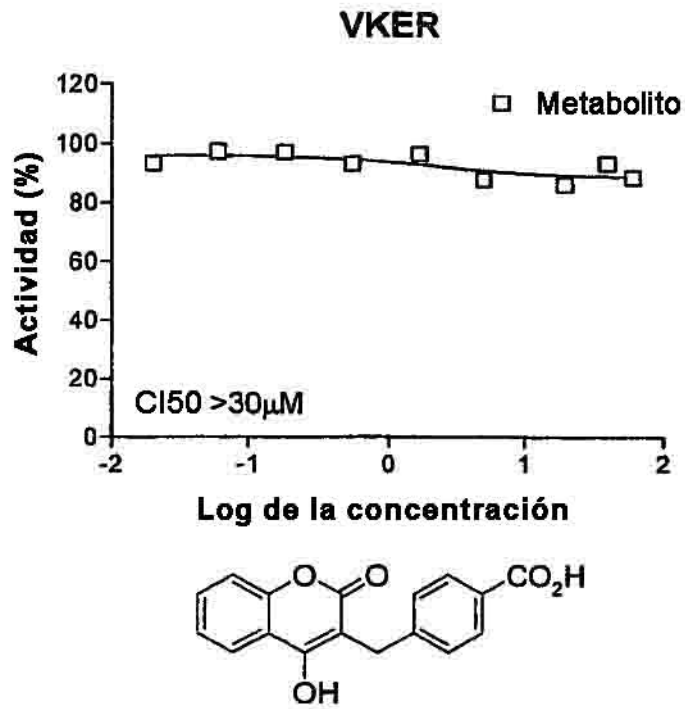


Figura 12: efecto de la fluoración sobre el metabolismo del citocromo P450 y la esterasa en microsomas humanos agrupados.

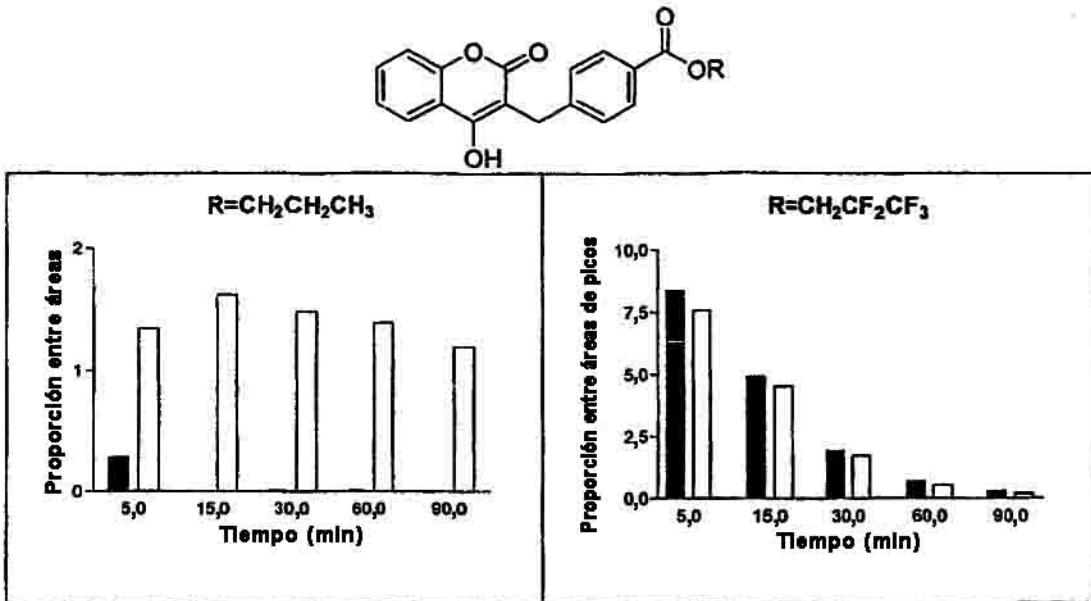


Figura 13: efecto de la fluoración sobre el metabolismo del citocromo P450 y la esterasa en microsomas humanos agrupados.

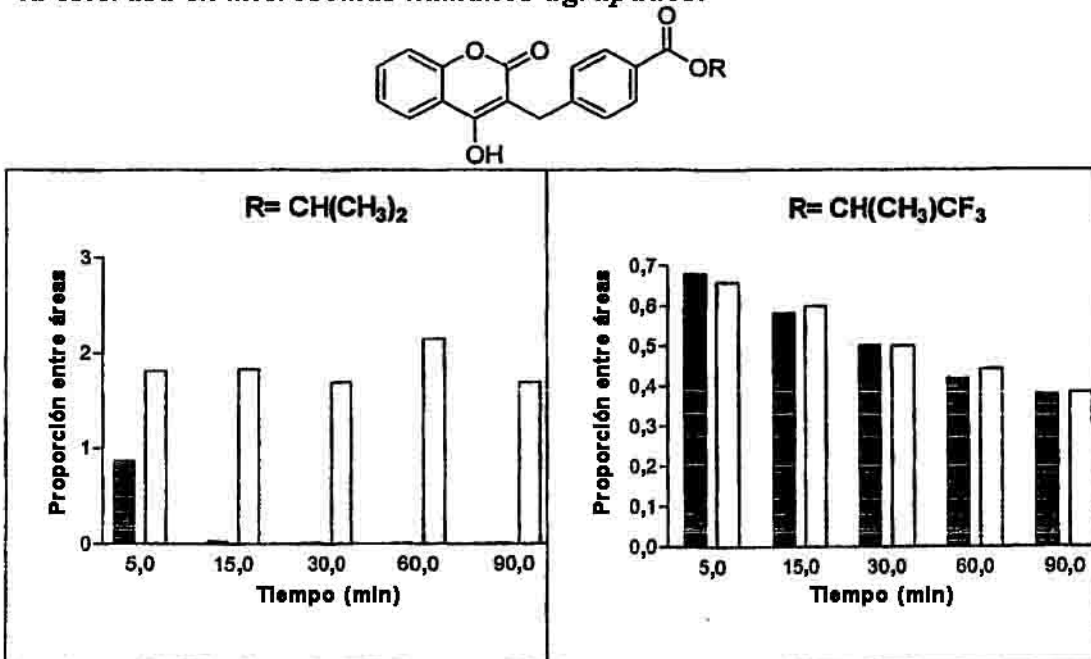


Figura 14: control que demuestra el metabolismo del compuesto por la esterasa.

