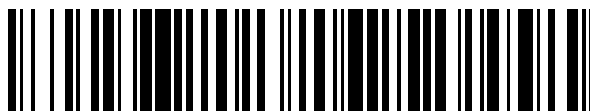


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 184**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2012 E 12756214 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2755970**

54 Título: **2-(croman-6-iloxi)-tiazoles sustituidos y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

12.09.2011 EP 11306128

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

21.07.2016

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**CZECHTIZKY, WERNGARD;
WESTON, JOHN;
RACKELMANN, NILS;
PODESCHWA, MICHAEL;
ARNDT, PETRA;
WIRTH, KLAUS;
GOEGELEIN, HEINZ;
RITZELER, OLAF;
KRAFT, VOLKER;
BELLEVERGUE, PATRICE y
MCCORT, GARY**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

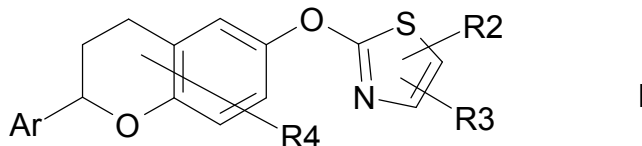
ES 2 578 184 T3

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

2-(croman-6-iloxi)-tiazoles sustituidos y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a 2-(croman-6-iloxi)-tiazoles sustituidos de la fórmula I,



5 en donde Ar, R2, R3 y R4 son como se definen más adelante. Los compuestos de fórmula son inhibidores del intercambiador de sodio y calcio (NCX), especialmente del intercambiador de sodio y calcio del subtipo 1 (NCX1), y son adecuados para el tratamiento de diversos trastornos tales como arritmias, insuficiencia cardiaca e ictus, en donde la homeostasis del calcio intracelular está alterada. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, a su uso como compuestos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10 Durante la última década se han realizado avances farmacológicos en el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca (IC), o Insuficiencia Cardiaca Congestiva (ICC). Se han encontrado Beta-bloqueantes e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona que tienen un efecto favorable en la ICC en cuanto a mortalidad y mejora de los síntomas (K. Dickstein et al., Eur. J. Heart Fail. 10(2008): 933-989). Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad han permanecido inaceptablemente altas. La cantidad de pacientes que padecen ICC, y en particular formas más graves de ICC, está incluso en aumento, paradójicamente en parte debido al éxito de estas estrategias de tratamiento. Por tanto, sigue existiendo una necesidad de agentes que puedan ayudar a mejorar las consecuencias de la ICC y realzar la calidad de vida. Los bloqueantes del intercambiador de sodio y calcio (NCX), una proteína transportadora que está implicada en la regulación de los niveles celulares de calcio y sodio, tiene el potencial de mejorar el pronóstico de la ICC y la calidad de vida.

15 La función del NCX es extrusionar el calcio en los cardiomiocitos y en otros tipos de células tales como neuronas. En la ICC, se observó que el NCX se regulaba positivamente, descargando así a la célula de calcio y disminuyendo adicionalmente la contractilidad miocárdica (M. Flesch et al., Circulation 94 (1996):992-1002; G. Hasenfuss et al., Circulation 99 (1999): 641-648). El fallo del bombeo en la ICC no solo se debe a cambios estructurales irreversibles y a la pérdida de miocardio, sino también se debe a cambios funcionales adversos que incluyen una alteración de la homeostasis del calcio intracelular. Lo último puede tratarse por inhibición del NCX. Se han descrito tres subtipos de NCX. El subtipo 1 se expresa predominantemente en el corazón.

25 A través del NCX, se intercambia calcio por sodio, y el sodio extracelular es la fuerza conductora para el intercambiador. La estequiometría del intercambiador es que tres iones de sodio entren en la célula para la extrusión de un ión de calcio. Esta estequiometría provoca una corriente interna positiva que por naturaleza es despolarizante. La corriente despolarizante, si es de un tamaño suficiente, podría inducir postdespolarizaciones del potencial de acción ventricular y auricular. Las postdespolarizaciones son oscilaciones del potencial de membrana eléctrico y pueden ocurrir durante (postdespolarizaciones tempranas, EADs) o después (postdespolarizaciones tardías, DADs) del potencial de acción cardíaco. La existencia de EADs se asocia con un potencial de acción ventricular prolongado (visible como un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ECG)), que es una característica común de un corazón con insuficiencia cardiaca. Se cree que las postdespolarizaciones son el desencadenante principal de las arritmias cardiacas las cuales también se denominan, por lo tanto, actividad disparada (D. M. Bers et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 1080 (2006): 165-177; K. R. Sipido et al., Pflugers Arch. 430 (1995): 871-878; A. O. Verkerk et al., Circulation 104 (2001): 2728-2733; C. Pott et al., Current Drug Targets 12 (2011): 737-747; G. Antoons et al., Pharmacol. Ther. 134 (2012): 26-42). Los latidos prematuros derivados de las corrientes despolarizantes inducidas por NCX pueden causar arritmias más complejas e irreversibles, tales como episodios de taquicardia, aleteo ventricular o fibrilación ventricular.

30 Pacientes con fallo de bombeo, o insuficiencia cardiaca, típicamente padecen arritmias y muerte arrítmica. Aproximadamente el 50% de la mortalidad cardiaca en la ICC se debe a muerte arrítmica. El bloqueo del NCX es por lo tanto un medio para mejorar el fallo de bombeo y síntomas asociados, así como reducir la muerte arrítmica. Los actuales fármacos inotrópicos positivos están asociados con efectos proarrítmicos que aumentan la mortalidad, como en el caso de los inhibidores de la fosfodiesterasa, o aniquilan los efectos positivos logrados por una mejora del fallo de bombeo por el efecto inotrópico positivo (J. T. Parissis et al., Curr. Opin. Crit. Care 16 (2010): 432-441). Por otro lado, diversos fármacos antiarrítmicos clínicamente útiles tienen un efecto inotrópico negativo en el corazón que empeoran los síntomas de la insuficiencia cardiaca. Los bloqueadores del NCX son terapéuticamente únicos ya que pueden abordar los dos problemas principales de la ICC, fallo de bombeo y arritmias.

35 El bloqueo del NCX es particularmente interesante para fases avanzadas de la ICC, como NYHA clases III e IV según la clasificación funcional de insuficiencia cardiaca de la Asociación del Corazón de Nueva York, en donde las opciones terapéuticas, es decir, betabloqueantes, inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona,

diuréticos y vasodilatadores, ya están plenamente aprovechadas. Los pacientes de edad avanzada que evolucionan a la etapa final de IC presentan una nueva población emergente. En esta etapa tardía un efecto vasodilatador no es más deseable en una parte considerable de los pacientes ya que la presión arterial está disminuida como consecuencia de fallo de bombeo. Los inhibidores de la fosfodiesterasa como fármacos inotrópicos positivos no sólo adolecen del inconveniente de ser proarrítmicos, sino también de tener un efecto vasodilatador.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente. La FA afecta aproximadamente a 6,8 millones de pacientes en los Estados Unidos y en la Unión Europea, y su frecuencia está aumentando enormemente debido al envejecimiento de la población y el tratamiento exitoso del infarto de miocardio, enfermedad coronaria arterial e insuficiencia cardiaca congestiva. La FA ocasiona aproximadamente un 25% de todos los ictus y aumenta la mortalidad. También en la FA, se ha demostrado regulación positiva del NCX (U. Schotten et al., *Cardiovasc. Res.* 53 (2002): 192-201). La regulación positiva del NCX puede estar implicada en la inducción de la FA por la actividad arritmogénica del NCX y en su mantenimiento, y por lo tanto los bloqueadores del NCX tienen efectos terapéuticamente favorables en la terapia y prevención de la FA. Dado que la FA es una enfermedad en aumento en la población de las personas mayores y está frecuentemente asociada con insuficiencia cardiaca aproximadamente hasta en un 45% de los pacientes (I. Savelieva et al., *Europace.* 5 Suppl 1 (2004): S5-S19), los bloqueadores del NCX serían particularmente favorables en pacientes con FA e ICC.

Dado que los bloqueadores del NCX también ejercen un efecto inotrópico positivo en las aurículas, estos pueden ser particularmente favorables en la insuficiencia cardiaca diastólica en donde el llenado ventricular es el principal problema como consecuencia de la rigidez ventricular. Una contracción auricular más vigorosa mejoraría el llenado ventricular en la insuficiencia cardiaca diastólica.

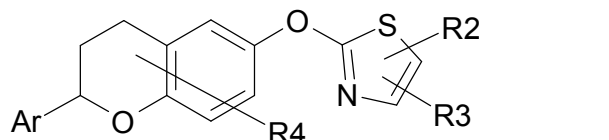
Dado que un gasto cardíaco reducido tiene efectos perjudiciales sobre la perfusión de órganos tales como el riñón, cerebro y corazón, la inhibición del NCX, que aumenta la contractilidad del corazón, puede mejorar la perfusión del cerebro, corazón y riñón para una terapia o prevención de ictus, demencia y enfermedad de Alzheimer, insuficiencia renal e isquemia cardiaca. Dado que el NCX está también implicado en la hipertensión sensible a la sal, su inhibición también es adecuada para el tratamiento de la hipertensión.

Los inhibidores del NCX también son adecuados para la terapia y la prevención de afecciones mortales en donde se requiere apoyo inotrópico para mantener un nivel suficiente de aporte sanguíneo. Esto incluye todas las formas de choque, choque hemodinámico, choque cardiogénico y choque séptico. Los inhibidores del NCX son particularmente adecuados para tratar estas afecciones porque son neutros sobre la frecuencia cardiaca y carecen de las propiedades proarrítmicas o vasodilatadoras o vasoconstrictoras de otros fármacos inotrópicos.

En un ictus, los bloqueadores del NCX tienen el potencial de mejorar el resultado, ya que en hipoxia neuronal, como ocurre en el ictus, el NCX invierte su dirección de transporte al modo inverso y carga a las células con calcio conduciendo a una sobrecarga de calcio. Esto conduce a la muerte celular acelerada debido a las concentraciones excesivas de calcio intracelular. Además, un gasto cardíaco bajo puede conducir a isquemia cerebral favoreciendo el ictus. Los bloqueadores del NCX aumentarán el gasto cardíaco y elevarán la perfusión cerebral. Por lo tanto, los bloqueadores del NCX tienen un potencial en la terapia y prevención del ictus (T. Matsuda et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298 (2001): 249-2569).

Ya se han descrito determinados compuestos que pueden inhibir el NCX por ejemplo en los documentos EP 0978506, JP 2008/189592, WO 2004/000813, WO 2004/063191, WO 03/006452, WO 02/32883, WO 97/09306. Sin embargo, aún existe una necesidad de más compuestos que inhiban el NCX y que sean adecuados para su uso como compuestos farmacéuticos en el tratamiento de las patologías mencionadas. Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I son excelentes inhibidores del intercambiador de sodio y calcio (NCX), especialmente del intercambiador de sodio y calcio del subtipo 1 (NCX1), y tienen un perfil de propiedades favorable para tal uso.

Por tanto, un objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes, en donde el heterociclo comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consisten en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

- 5 R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenilo, Het1, HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, fenil-O-, Het1-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, y dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;
- 10 R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;
- R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;
- 15 R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en donde el alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,
- o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;
- 20 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het2 y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;
- 25 R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;
- R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;
- 30 R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-, y dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- 35 R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;
- 40 R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);
- 45 R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄),
- o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- 50 R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄)-, fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);
- R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-,

alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

5 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquilo-(C₁-C₄)-O-;

Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

10 Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números n son independientes entre sí;

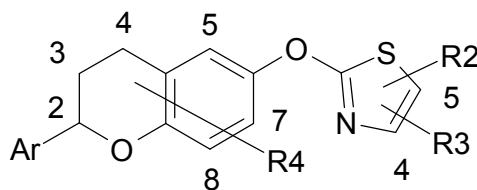
15 en donde todos los grupos fenilo, a menos que se especifique otra cosa, están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y -O-alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos cicloalquilo y bicicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o bicicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

20 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

para su uso como un producto farmacéutico.

25 Los grupos R2 y R3 en los compuestos de la fórmula I y todos los otros compuestos en donde los grupos R2 y R3 aparecen y en las formulas respectivas no están unidos a un átomo del anillo específico, pueden enlazarse a cualquiera de los dos átomos de carbono del sistema de anillo tiazol representado en la fórmula I que tengan un sitio de unión libre, es decir, a los átomos de carbono en las posiciones de anillo 4 y 5 del sistema de anillo tiazol, como se indica por los enlaces que provienen de R2 y R3 que no se dirigen a un átomo de carbono específico. Uno de los grupos R2 y R3 está unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y el otro de los grupos R2 y R3 está unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol. Esto se aplica consecuentemente a otros grupos en los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento cuya posición de enlace no está fijada en sus fórmulas, tales como el grupo Y en los compuestos de las fórmulas III y IV, por ejemplo.



35 Igualmente, los grupos R4 en los compuestos de la fórmula I y todos los otros compuestos en donde aparecen los grupos R4, que son diferentes de hidrógeno, pueden estar unidos a cualquiera de los átomos de carbono del sistema de anillo cromano representado en la fórmula I que tengan un sitio de enlace libre, es decir, a átomos de carbono en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 8 del anillo del sistema de anillo cromano, según se indica por el enlace que parte de R4 que no se dirige a un átomo de carbono específico del anillo cromano. En todos los sitios de enlace libres de los átomos de carbono en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 8 del anillo del sistema de anillo cromano que no están ocupados por los grupos R4 distintos de hidrógeno, están presentes átomos de hidrógeno. Es decir, si en un compuesto de la fórmula I no está presente ningún grupo R4 que sea diferente de hidrógeno, los átomos de carbono en las posiciones 2, 5, 7 y 8 del anillo del sistema de anillo de cromano portan un átomo de hidrógeno, y los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo del sistema de anillo de cromano portan dos átomos de hidrógeno. Si los sustituyentes R4 están presentes, es decir, átomos o grupos que representan R4 que son diferentes de hidrógeno, uno o más de dichos átomos de hidrógeno están reemplazados por los sustituyentes R4.

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

Los grupos alquilo, es decir, restos hidrocarburo saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados.

- Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquiloxi, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (HO-alquilo-, grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1. Son ejemplos de alquilo, metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo incluyendo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo incluyendo n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo incluyendo n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi. Son ejemplos de alquil-S(O)_n-, metilsulfanil- (CH₃-S-), metanosulfanil- (CH₃-S(O)-), metanosulfonil (CH₃-S(O)₂-), etilsulfanil- (CH₃-CH₂-S-), etanosulfanil- (CH₃-CH₂-S(O)-), etanosulfonil (CH₃-CH₂-S(O)₂-), 1-metiletilsulfanil- ((CH₃)₂CH-S-), 1-metiletanosulfanil- ((CH₃)₂CH-S(O)-), 1-metiletanosulfonil ((CH₃)₂CH-S(O)₂-). En una realización de la invención, el número n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 2, en donde todos los números n son independientes de los otros y pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el número n en cualquier caso en donde aparezca, independiente de su significado en otros casos en donde aparezca, es 0. En otra realización, el número n en cualquier caso en donde aparezca, independiente de su significado en otros casos en donde aparezca, es 2.
- Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I. Como ejemplos de grupos alquilo sustituidos, específicamente de grupos HO-alquilo (C₁-C₄), pueden mencionarse, por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxi-2-etilo, 2-hidroxi-1-etilo, 1-hidroxi-2-propilo, 2-hidroxi-1-propilo, 3-hidroxi-1-propilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxi-2-butilo, 4-hidroxi-2-butilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo o 2-hidroxi-1-metilpropilo. Un grupo alquilo, independientemente de otros sustituyentes, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes de flúor, puede estar no sustituido con sustituyentes de flúor, es decir, no portar sustituyentes de flúor, o sustituido, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes de flúor, o con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes de flúor, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes de flúor, que pueden estar situados en cualquiera de las posiciones. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH₂) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Son ejemplos de grupos alquil-S(O)_n- sustituidos con flúor, trifluorometilsulfanil- (CF₃-S-), trifluorometanosulfanil- (CF₃-S(O)-) y trifluorometanosulfonil- (CF₃-S(O)₂-). Con respecto a todos los grupos o sustituyentes en los compuestos de la fórmula I que pueden ser un grupo alquilo que pueden contener generalmente uno o más sustituyentes de flúor, como un ejemplo de grupos o sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor que pueden incluirse en la definición del grupo o sustituyente, pueden mencionarse el grupo CF₃ (trifluorometilo) o grupos respectivos, tales como CF₃-O- o CF₃-S-.
- Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican correspondientemente a grupos alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de la fórmula I están unidos a grupos grupos adyacentes, o unidos a dos grupos, y pueden considerarse como grupos alquilo divalentes (grupos alcanodiilo), como en el caso de la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido. Por tanto, dichos grupos pueden ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden estar situados en cualquiera de las posiciones y pueden partir del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes, y pueden estar no sustituidos o sustituidos con sustituyentes de flúor independientemente de cualquiera de los otros sustituyentes. Son ejemplos de dichos grupos alquilo divalentes -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-H(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-. Son ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de flúor, por ejemplo, -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, -C(CH₃)₂-CF₂-, -CF₂-C(CH₃)₂-.
- El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El número de átomos de carbono del anillo en un grupo bicicloalquilo (C₆-C₁₀) puede ser 6, 7, 8, 9 ó 10. Los dos ciclos en un grupo bicicloalquilo pueden tener uno, dos o más átomos de carbono del anillo en común y pueden estar condensados o formar un biciclo puenteado o un espirociclo. Son ejemplos de bicicloalquilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo y biciclo[4.4.0]decilo. Los grupos bicicloalquilo pueden estar unidos mediante cualquier átomo de carbono del anillo. Grupos cicloalquilo y bicicloalquilo que, independientemente de otros sustituyentes, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄), pueden estar no sustituido con sustituyentes alquilo, es decir, no llevar sustituyentes alquilo, o sustituidos, por ejemplo, por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) iguales o diferentes, por ejemplo, por grupos metilo, cuyos sustituyentes pueden estar situados en cualquiera de las posiciones. Son ejemplos de dichos grupos cicloalquilo sustituidos con grupos alquilo y bicicloalquilo, 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclohexilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-

butilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptilo, 6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptilo y 1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptilo. Grupos cicloalquilo y grupos bicycloalquilo que, independientemente de otros sustituyentes, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor, pueden estar no sustituido con sustituyentes de flúor, es decir, no portar sustituyentes de flúor, o sustituidos, por ejemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes de flúor, o por 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de flúor, o por 1, 2 ó 3 sustituyentes de flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar ubicados en cualquiera de las posiciones de los grupos cicloalquilo o bicycloalquilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo y grupos bicycloalquilo sustituidos con flúor, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo, 1-fluorobicyclo[2.2.2]octilo y 1,4-difluorobicyclo[2.2.2]octilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Los ejemplos del grupo cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄) son ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. En una realización de la invención, un grupo cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄) en una cualquiera o más apariciones de dicho grupo, independientemente de otras apariciones cualesquiera, es un grupo cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₂), en una realización un grupo cicloalquil-(C₃-C₇)-CH₂-. En el grupo cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄)-, y de manera similar en todos los otros grupos, el guión terminal indica el enlace libre mediante el que el grupo está unido, por lo tanto indica mediante qué subgrupo está unido un grupo compuesto de subgrupos.

En grupos fenilo sustituidos, incluyendo grupos fenilo que representan Ar y R14, los sustituyentes pueden estar situados en cualquiera de las posiciones. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 2 y 4, en las posiciones 2 y 5, en las posiciones 2 y 6, en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2, 3 y 4, en las posiciones 2, 3 y 5, en las posiciones 2, 3 y 6, en las posiciones 2, 4 y 5, en las posiciones 2, 4 y 6, o en las posiciones 3, 4 y 5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, algunos de los mismos pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2, 3, 4 y 5, en las posiciones 2, 3, 4 y 6, o en las posiciones 2, 3, 5 y 6. Si un grupo fenilo polisustituido o cualquier otro grupo polisustituido lleva sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar situado en cualquier posición adecuada y la presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes en un grupo fenilo puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en grupo fenilo sustituido, como el número de sustituyentes en cualquier otro grupo sustituido que puede llevar uno o más sustituyentes, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, en donde el número de sustituyentes en cualquier otra aparición de dicho grupo sustituido es independientemente del número de sustituyentes en otras apariciones.

En grupo heterocíclicos, incluyendo los grupos Het1, Het2 y Het3, heterociclos que representan Ar y R14 y otros anillos heterocíclicos que pueden estar presentes en los compuestos de la fórmula I, tales como anillos formados por dos grupos junto con el átomo o átomos que los portan, los miembros de anillo hetero pueden estar presentes en cualquier combinación y situados en cualquiera de las posiciones del anillo adecuadas, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean adecuados y suficientemente estables como un compuesto farmacéutico activo. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización de la invención, dos miembros de anillo hetero seleccionados de las series que consisten en átomos de oxígeno y átomos de azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, dos miembros de anillo hetero seleccionados de la serie que consiste en átomos de nitrógeno que portan un grupo exocíclico como un átomo de halógeno o un sustituyente, átomos de azufre y átomos de oxígeno no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I. En un anillo heterocíclico aromático, la elección de los miembros de anillo hetero está limitada por el pre-requisito de que el anillo sea aromático, es decir, que comprenda un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. Son heterociclos aromáticos monocíclicos, anillos de 5 miembros o 6 miembros y, en el caso de un anillo de 5 miembros, comprende un heteroátomo del anillo seleccionado de la serie que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el nitrógeno del anillo porta un grupo exocíclico como un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno del anillo adicionales y, en el caso de un anillo de 6 miembros, comprende uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, pero no átomos de oxígeno ni átomos de azufre como heteroátomos del anillo. A menos que se especifique otra cosa, en la definición del grupo, grupos heterocíclicos pueden estar unidos mediante cualquier átomo del anillo adecuado, es decir, cualquier átomo del anillo que porte un átomo de hidrógeno o un sustituyente, incluyendo átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I en cualquiera de sus apariciones, está independientemente de sus otras apariciones e independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, unido mediante un átomo de carbono del anillo, y en otra realización, mediante un átomo de nitrógeno del anillo, si fuera aplicable. En los grupos heterocíclicos sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición.

El número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico en los compuestos de la

fórmula I, el número de ciclos, es decir, aunque el grupo heterocíclico pueda ser monocíclico y/o bicíclico, el número del miembros de anillo que puede estar presente, y el grado de saturación, es decir, aunque el grupo heterocíclico esté saturado y no contenga un doble enlace en el anillo, o aunque este esté parcialmente insaturado contenga uno o más, por ejemplo uno o dos, dobles enlaces dentro del anillo pero no sea aromático, o aunque éste sea aromático y por tanto contenga dos dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros, tres dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, cuatro dobles enlaces dentro del anillo en el caso de heterociclo aromático de 9 miembros, y cinco dobles enlaces dentro del anillo en el caso de heterociclo aromático de 10 miembros, se especifica en las definiciones de grupos individuales en los compuestos de la fórmula I. Los dos ciclos en un grupo heterocíclico bicíclico pueden tener uno, dos o más átomos del anillo y pueden estar condensados o formar un biciclo puenteado o un espirociclo. Como ejemplos de sistemas de anillo heterocíclicos, a partir de los que pueden obtenerse grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, y a partir de uno cualquiera o más de los que cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I se selecciona en una realización de la invención, con la condición de que el sistema de anillo esté comprendido por la definición del grupo, pueden mencionarse oxetano, tietano, azetidina, furano, tetrahidrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrol, pirrolidina, pirrolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, isoxazol ([1,2]oxazol), isoxazolina, isoxazolidina, oxazol ([1,3]oxazol), oxazolina, oxazolidina, isotiazol ([1,2]tiazol), isotiazolina, isotiazolidina, tiazol ([1,3]tiazol), tiazolina, tiazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, 1H-tetrazol, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, 2,3-dihidro[1,4]dioxina, 1,4-dioxano, piridina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,2,4]triazina, oxepano, tiepano, azepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepanel, azocano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, octahidrociclopenta[b]pirrol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 2-azaspiro[4.4]nonano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,7-diazaspiro[4.4]nonano, octahidropirrol[3,4-b]pirrol, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol, imidazo[2,1-b]tiazol, 6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno (benzo[b]tiofeno), 1H-indol, 2,3-dihidro-1H-indol, octahidroindol, 2H-isoindol, octahidroisoindol, benzo[1,3]dioxol, benzoxazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, imidazo[1,2-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, cromano, isocromano, tiocromano, benzo[1,4]dioxano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]triazina, 2-azaspiro[4.5]decano, 3-azabicyclo[3.2.2]nonano, quinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, isoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, 2,7-diazaspiro[4.5]decano, 2,8-diazaspiro[4.5]decano, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y [1,8]naftiridina, pudiendo estar todos no sustituidos o sustituidos en cualquiera de las posiciones adecuadas como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de la fórmula I, en donde el grado dado de insaturación es únicamente a modo de ejemplo, y en los grupos individuales también pueden estar presentes sistemas de anillo con un grado mayor o menos de saturación, o hidrogenación, o de insaturación como se especifica en la definición del grupo.

Como se ha mencionado, los grupos heterocíclicos pueden estar unidos mediante cualquier átomo del anillo adecuado. Por ejemplo, entre otros, un oxetano y un anillo tietano pueden estar unidos por las posiciones 2 y 3, un anillo de azetidina por las posiciones 1, 2 y 3, un anillo furano, un anillo tetrahidrofurano, un anillo tiofeno y un tetrahidrotiofeno por las posiciones 2 y 3, un anillo de pirrol y un anillo de pirrolidina por las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de isoxazol y un anillo de isotiazol por las posiciones 3, 4 y 5, un anillo de pirazol por las posiciones 1, 3, 4 y 5, un anillo oxazol y un anillo tiazol por las posiciones 2, 4 y 5, un anillo imidazol y un anillo imidazolidina por las posiciones 1, 2, 4 y 5, un anillo 1H-tetrazol por las posiciones 1 y 3, un tetrahidropirano y un anillo de tetrahidrotiopirano por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo 1,4-dioxano por la posición 2, un anillo de piridina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperidina por las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de morfolina y un anillo de tiomorfolina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo piperazina por las posiciones 1 y 2, un anillo pirimidina por las posiciones 2, 4 y 5, un anillo pirazina por la posición 2, un anillo azepano por las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano por las posiciones 3 y 6, un octahidrociclopenta[b]pirrol y un anillo octahidrociclopenta[c]pirrol por la posición 1, un anillo 2-azaspiro[4.4]nonano por la posición 2, un anillo 7-azabicyclo[2.2.1]heptano por la posición 7, un anillo octahidropirrol[3,4-b]pirrol por las posiciones 1 y 5, un anillo 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol por la posición 3, un anillo imidazo[2,1-b]tiazol por las posiciones 2, 5 y 6, una 6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina por la posición 3, un anillo benzofurano y un anillo benzotiofeno por las posiciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo 1H-indol, un 2,3-dihidro-1H-indol y un anillo octahidroindol por las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo benzo[1,3]dioxol por las posiciones 4, 5, 6 y 7, un anillo benzoxazol y un anillo benzotiazol por las posiciones 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo 1H-benzimidazol por las posiciones 1, 2, 4, 5, 6 y 7, y un anillo imidazo[1,2-a]piridina por las posiciones 2 y 3, un anillo [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina por la posición 3, un anillo benzo[1,4]dioxano por las posiciones 5, 6, 7 y 8, un anillo 3-azabicyclo[3.2.2]nonano por la posición 3, un anillo quinolina por las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por las posiciones 1, 5, 6, 7 y 8, una 5,6,7,8-tetrahidroquinolina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo isoquinolina por las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina por las posiciones 2, 5, 6, 7 y 8, un anillo 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina por las posiciones 1, 3, 4 y 5, un anillo 2,7-diazaspiro[4.5]decano por las posiciones 2 y 7, un anillo 2,8-diazaspiro[4.5]decano por las posiciones 2 y 8, por ejemplo, en donde los residuos resultantes de los grupos heterocíclicos pueden estar todos no sustituidos o sustituidos en cualquiera de las posiciones adecuadas como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de la fórmula I.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, en cualquiera de sus apariciones,

halógeno es flúor, cloro o bromo, en otra realización, flúor o cloro, en otra realización flúor, en otra realización, cloro, en donde todas las apariciones de halógeno son independientes entre sí.

Un grupo oxo, es decir, un átomo de oxígeno doblemente unido, cuando está unido a un átomo de carbono, reemplaza dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema precursor. Por lo tanto, si un grupo CH₂ está sustituido con oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). También pueden aparecer grupos oxo en átomos de azufre, tales como en átomos de azufre del anillo en heterociclos saturados y parcialmente insaturados en donde generalmente, además de un átomo de azufre, también un grupo S(O) (S(=O)) y un grupo S(O)₂ (S(=O)₂) pueden estar presentes como miembros de anillo hetero. Un grupo oxo no puede aparecer como sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como en un grupo fenilo.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, el átomo de carbono en la posición 2 del sistema de anillo cromano o en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden todos independientemente de los otros tener la configuración S o la configuración R. La invención esta relacionada con enantiómeros, tanto el antípodo levógiro como el dextrógiro, en forma enantioméricamente pura y esencialmente forma enantioméricamente pura, por ejemplo, con una proporción molar de los dos enantiómeros de 98:2 o 99:1, o superior, y en la forma de su racemato, es decir, una mezcla de los dos enantiómeros, en una proporción molar de 1:1, y en la forma de mezcla de dos enantiómeros en todas las proporciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura, por ejemplo, con una proporción molar de los isómeros cis/trans de 98:2 o 99:1, o superior, y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las proporciones. La isomería cis/trans puede producirse en anillos sustituidos. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de la fórmula I que contiene un centro asimétrico, los enantiómeros individuales pueden prepararse preparando el racemato del compuesto de la fórmula I y resolviéndolo en los enantiómeros por cromatografía líquida a alta presión sobre una fase quirál de acuerdo con procedimientos convencionales, o resolviendo el racemato de cualquier intermedio en el curso de su síntesis por dicha cromatografía o por cristalización de una sal del mismo con una amina o ácido ópticamente activo y convirtiendo los enantiómeros del intermedio en las formas enantioméricas del compuesto final de la fórmula I, o realizando una reacción enantioselectiva en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I.

Si los compuestos de la fórmula I comprenden uno o más grupos ácidos o básicos, por ejemplo grupos heterocíclicos básicos, las sales correspondientes fisiológica o toxicológicamente aceptables se incluyen también en la invención, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I pueden ser desprotonados en un grupo de carácter ácido y se pueden utilizar, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. También pueden prepararse compuestos de la fórmula I que comprenden al menos un grupo básico y usarse en la forma de sus sales de adición de ácidos, por ejemplo, en la forma de sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, tales como sales con ácido clorhídrico y por tanto estar presentes en la forma de los hidrocloruros, por ejemplo. En general, pueden prepararse sales a partir de compuestos ácidos y básicos de la fórmula I mediante reacción con un ácido o base en un disolvente o diluyente, de acuerdo con procedimientos convencionales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas (betainas, zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de fórmula I, que debido a la baja tolerancia fisiológica no son adecuadas directamente para su uso como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo, por intercambio aniónico o intercambio catiónico.

En una realización de la invención, un heterociclo aromático que representa el grupo Ar comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes, que se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre. En otra realización, un heterociclo aromático que representa Ar es un heterociclo de 5 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes que se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización, 1 heteroátomo de anillo que es un átomo de azufre, o es un heterociclo de 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo que son átomos de nitrógeno. En otra realización, un heterociclo aromático que represente a Ar se selecciona de la serie que consiste en tiofeno, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, en otra realización de la serie que consiste en tiofeno, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, en otra realización, de la serie que consiste en tiofeno, piridina, pirimidina y pirazina, en otra realización, de la serie que consiste en tiofeno, piridina y pirazina, en otra realización, de la serie que consiste en piridina y pirazina, en otra realización, de

la serie que consiste en tiofeno y piridina, es otra realización es tiofeno, y en otra realización es piridina, cuyos heterociclos están todos no sustituidos o sustituidos como se indica. En una realización de la invención, Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes, en otra realización, Ar es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R1 que puede estar presente en el grupo Ar es 1, 2 ó 3, en otra realización, es 1 ó 2, en otra realización, es 1.

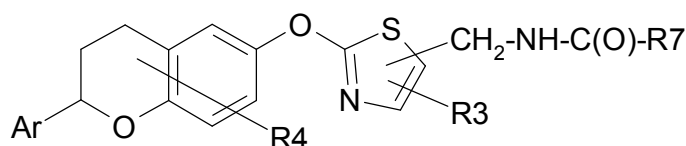
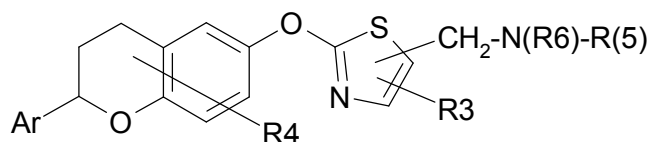
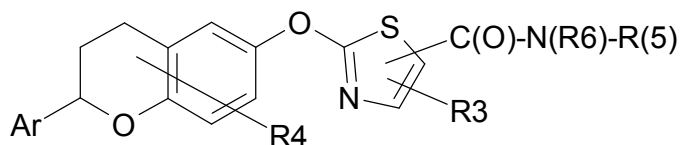
El doble enlace que está presente en el anillo mono-insaturado que puede estar formado por dos sustituyentes R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, está presente entre dichos dos átomos de carbono adyacentes en el anillo aromático Ar que son comunes al anillo Ar y el anillo formado por los dos grupos R1, y a causa de las reglas de nomenclatura para anillos condensados se considera como un doble enlace presente en ambos anillos. En el caso de dos grupos R1 unidos a átomos de carbono adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan forman un anillo mono-insaturado de 5 a 7 miembros, que es un anillo monocíclico, puede considerarse en otros términos como dos grupos R1 que forman juntos un residuo divalente que comprende una cadena de 3 a 5 átomos de los que 0, 1 ó 2 son heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de las series que consisten en nitrógeno, oxígeno y azufre, los átomos terminales de los mismos, que están unidos a los dos átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, están separados de los otros por 1 a 3 átomos. Son ejemplos de dichos residuos divalentes, de uno cualquiera o más de los que se seleccionan dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, en una realización de la invención, los residuos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ y $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, que pueden estar todos sustituidos en átomos de carbono y átomos de nitrógeno por sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo, flúor y metilo, y por tanto también pueden estar presentes, por ejemplo, como los residuos divalentes $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$. En una realización de la invención, el anillo que puede formarse por dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, es uno de 6 miembros o de 6 miembros, en otra realización uno de 5 miembros, en otra realización uno de 6 miembros. En una realización de la invención, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización de la invención, los sustituyentes que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, son sustituyentes de flúor, y en otra realización son sustituyentes alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo, sustituyentes metilo, y en otra realización son sustituyentes en donde dicho anillo unido a un átomo de nitrógeno del anillo se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄).

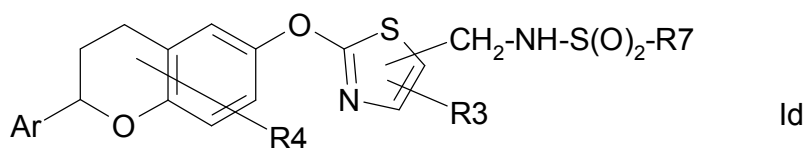
En una realización de la invención, R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄)-, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆) y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O- y alquilo-(C₁-C₆)-S(O)_n-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquil-(C₁-C₆)-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, y en todas estas realizaciones dos grupos R1 unidos a átomos de carbono adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo mono insaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄). En otra realización, R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenilo, Het1, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, fenil-O-, Het1-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆) y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquil-(C₁-C₆)-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-. En una realización, sustituyentes R1 que están unidos a una átomo de nitrógeno del anillo en Ar, tales como en el caso de un anillo pirrol, pirazol o imidazol que representan Ar, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenilo y Het1, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆).

En una realización de la invención, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R1 o está presente en los grupos alquil-(C₁-C₆)-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n- que representan R1, es un grupo alquilo-(C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₂), en otra realización un grupo metilo. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo-(C₃-C₇) que representa R1 o está presente en R1, es un grupo cicloalquilo-(C₃-C₆), en otra realización un grupo-(C₃-C₄), en otra realización un grupo ciclopropilo.

Son ejemplos de grupos Ar incluyendo los sustituyentes R1 opcionales, a partir de uno cualquiera o más de los mismos se selecciona Ar en una realización de la invención, fenilo, es decir, fenilo no sustituido, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-propoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 4-propoxi-fenilo, 2-isopropoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2-cloro-3-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-6-metil-fenilo, 3-fluoro-2-metil-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 5-fluoro-2-metil-fenilo, 2-cloro-3-metil-fenilo, 2-cloro-4-metil-fenilo, 2-cloro-5-metil-fenilo, 2-cloro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 3-cloro-5-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-6-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-3-metil-fenilo, 2-metoxi-4-metil-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-metoxi-6-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-5-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-metoxi-3-metil-fenilo, 5-metoxi-2-metil-fenilo, 3-fluoro-tiofen-2-ilo, 4-fluoro-tiofen-2-ilo, 5-fluoro-tiofen-2-ilo, 2-fluoro-tiofen-3-ilo, 4-fluoro-tiofen-3-ilo, 5-fluoro-tiofen-3-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 2-cloro-tiofen-3-ilo, 4-cloro-tiofen-3-ilo, 5-cloro-tiofen-3-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 2-metil-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 4-fluoro-piridin-3-ilo, 5-fluoro-piridin-3-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 2-fluoro-piridin-4-ilo, 3-fluoro-piridin-4-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 4-cloro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 3-cloro-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 3-metoxi-piridin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-4-ilo, 3-metoxi-piridin-4-ilo.

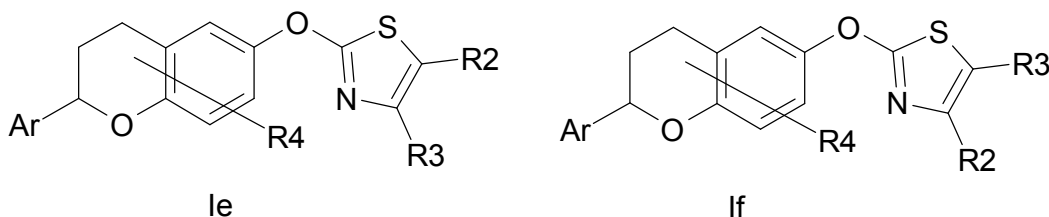
En una realización de la invención, el grupo R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-, y en otra realización, de la serie que consiste en R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-. En una realización de la invención, el grupo R2 es el grupo R5-N(R6)-C(O)-, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ia. En una realización de la invención, el grupo R2 es el grupo R5-N(R6)-CH₂-, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ib. En una realización de la invención, el grupo R2 es el grupo R7-C(O)-NH-CH₂-, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ic. En una realización de la invención, el grupo R2 es el grupo R7-S(O)₂-NH-CH₂-, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Id.





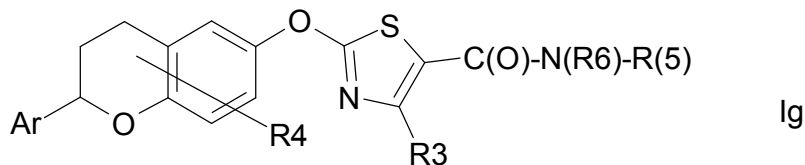
Los grupos Ar, R3, R4, R5, R6 y R7 en los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic e Id se definen como en los compuestos de la fórmula I.

- 5 En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en las posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol y el grupo R3 está unido en la posición 4 del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ie. En una realización de la invención, el grupo R3 está unido en la posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol y el grupo R2 está unido en la posición 4 del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula If.

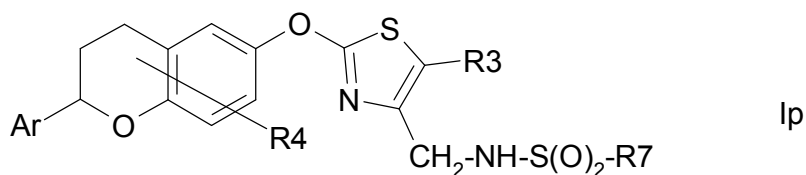
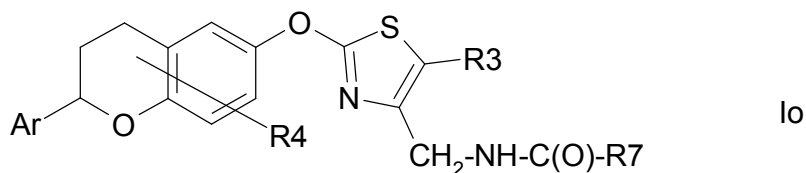
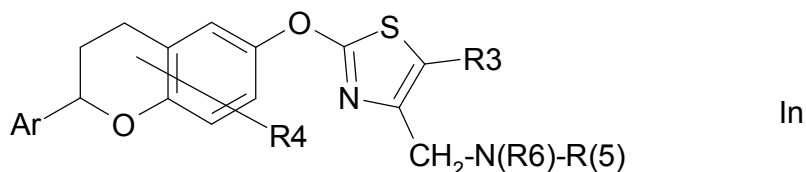
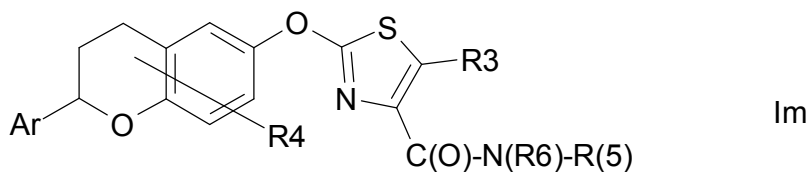
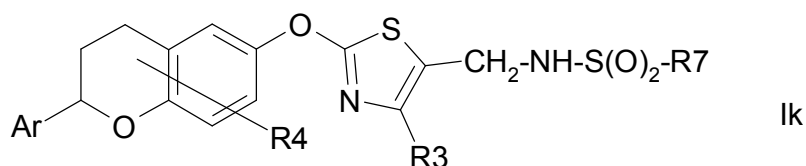
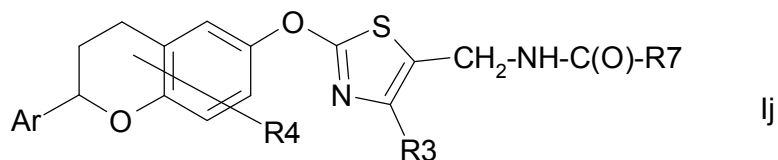
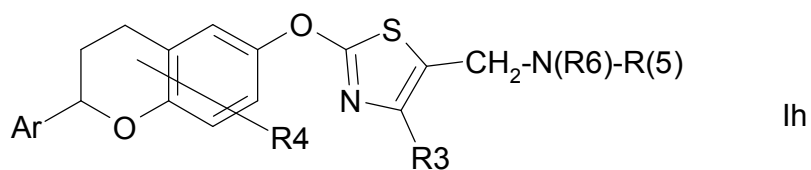


- 10 Los grupos Ar, R2, R3 y R4 en los compuestos de las fórmulas Ie e If se definen como en los compuestos de la fórmula I.

En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 5 del sistema de anillo de tiazol y el grupo R3 está unido en la posición 4 del sistema de anillo de tiazol, y el grupo R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-, y en otra realización, de la serie que consiste en R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-. En otra realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 4 del sistema de anillo de tiazol y el grupo R3 está unido en la posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y el grupo R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-, y en otra realización, de la serie que consiste en R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R5-N(R6)-C(O)-, y el grupo R3 está unido en las posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ig. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 5 del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R5-N(R6)-CH₂-, y el grupo R3 está unido en las posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ih. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R7-C(O)-NH-CH₂-, y el grupo R3 está unido en las posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ij. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R7-S(O)₂-NH-CH₂-, y el grupo R3 está unido en las posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ik. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R5-N(R6)-C(O)-, y el grupo R3 está unido en las posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Im. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R5-N(R6)-CH₂-, y el grupo R3 está unido en las posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula In. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R7-C(O)-NH-CH₂-, y el grupo R3 está unido en las posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Io. En una realización de la invención, el grupo R2 está unido en la posición 4 del anillo del sistema de anillo de tiazol y es el grupo R7-S(O)₂-NH-CH₂-, y el grupo R3 está unido en las posición 5 del anillo del sistema de anillo de tiazol, y los compuestos respectivos se designan como compuestos de la fórmula Ip.



40



Los grupos Ar, R3, R4, R5, R6 y R7 en los compuestos de las fórmulas lh, lj, lk, lm, ln, lo y lp se definen como en los compuestos de la fórmula I.

- 10 En una realización de la invención, el grupo R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), y en otra realización R3 es hidrógeno. En una realización de la invención, un grupo alquilo-(C₁-C₄) que representa R3 o está presente en R3 es alquilo-(C₁-C₂), en otra realización es metilo, en donde los grupos alquilo, incluyendo grupos metilo también pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor y, por ejemplo, estar presentes grupos trifluorometilo, como se aplica a grupos alquilo en general.
- 15

Como se ha indicado anteriormente, en los sitios de enlace libres del anillo cromano, es decir, sitios de enlace en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano, que no están ocupadas por enlaces dentro del anillo o el enlace al grupo Ar, átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O- pueden estar presentes representando grupos R4. En una realización de la invención, en el sitio de enlace libre en la posición 2 del sistema de anillo de cromano, es decir, el sitio de enlace

20

libre del átomo de carbono del anillo que porta el grupo Ar, un átomo de hidrógeno está presente, y en los sitios libres de enlace en las posiciones 3, 4, 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano, están presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-. En una realización de la invención, en los sitios libres de enlace en las posiciones 2, 3 y 4 del sistema de anillo de cromano, están presentes átomos de hidrógeno, y en los sitios libres de enlace en las posiciones 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano, están presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-. En una realización de la invención, en los sitios libres de enlace en las posiciones 2, 3 y 4 del sistema de anillo de cromano, están presentes átomos de hidrógeno, y en los sitios libres de enlace en las posiciones 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano, están presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-. En una realización de la invención, en los sitios libres de enlace en las posiciones 2, 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano, están presentes átomos de hidrógeno, y en los sitios libres de enlace en las posiciones 3 y 4 del sistema de anillo de cromano, están presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-. En otra realización, el número de grupos R4 que son diferentes de hidrógeno, es decir, el número de sustituyentes R4 que se seleccionan entre halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, es 3, en otra realización es 2, en otra realización es 1, y en otra realización es 0, y por tanto, en la última realización no está presente ningún grupo R4 que sean diferentes del hidrógeno en el sistema de anillo de cromano, y están presentes átomos de hidrógeno en todos sus sitios de enlace disponibles. En una realización, R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro y alquilo-(C₁-C₄). En una realización, R4 en los sitios de enlace libres en las posiciones 2, 3 y 4 del sistema de anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización R4 en los sitios de enlace libres en las posiciones 2, 3 y 4 del sistema de anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), y R4 en los sitios de enlace libres en las posiciones 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización R4 en los sitios de enlace libres en las posiciones 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización R4 en los sitios de enlace libres en las posiciones 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización R4 en los sitios de enlace libres en las posiciones 5, 7 y 8 del sistema de anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno. En una realización de la invención, un grupo alquilo-(C₁-C₄) que representa R4 o están presentes en R4 es alquilo-(C₁-C₂), en otra realización es metilo.

En una realización de la invención, R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde, en todas estas realizaciones, alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes, o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes. En una realización de la invención, R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes.

En una realización de la invención, se selecciona uno de los grupos R5 y R6 de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄) y metilo representan R5, o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes, o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman

un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes. En una realización de la invención, uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, alquil-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄) y metilo que representan R5 o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes.

En una realización de la invención, uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄) y metilo que representan R5 o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes, o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes. En una realización de la invención, uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄) y metilo que representan R5 o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes.

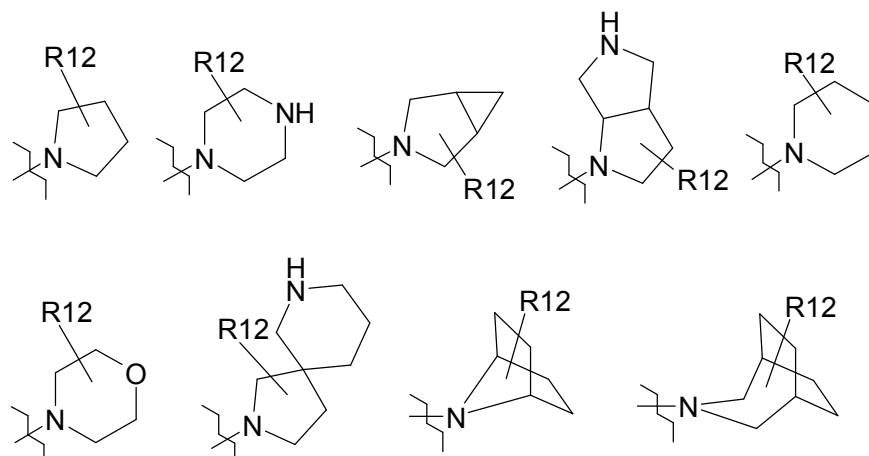
En una realización de la invención, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R5 o R6 es un grupo alquilo-(C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₂), en otra realización uno cualquiera o más grupos seleccionados de la serie que consiste en butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo, por ejemplo, seleccionados de la serie que consiste en metilo, etilo y propilo, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1, sustituyentes R10 iguales o diferentes, pudiendo estar dichos sustituyentes en cualquiera de las posiciones, por ejemplo, en la posición 1 y/o en la posición 2 de un grupo etilo que representa R5 o R6, o en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 de un grupo propilo que representa R5 o R6.


En una realización de la invención, el número de sustituyentes R10 iguales o diferentes, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R5 o R6, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos R14 que representan sustituyentes R10, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) representando R5 o R6 además de otros sustituyentes R10 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0 (cero), es decir, en la última realización R10 es como se ha definido, pero no es R14. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R10, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) representando R5 o R6, además de otros sustituyentes R10 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂- que representan sustituyentes R10, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) representando R5 o R6 además de otros sustituyentes R10 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R11 iguales o diferentes, que están opcionalmente presentes en cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y grupos Het2 que representan R5 o R6, es independientemente entre sí 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos R14 que representan sustituyentes R11, que están opcionalmente presentes en cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y grupos Het2 que representan R5 o R6 además de otros sustituyentes R11 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una

realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R11, que están opcionalmente presentes en cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y grupos Het2 que representan R5 o R6 además de otros sustituyentes R11 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂- que representan sustituyentes R11, que están opcionalmente presentes en cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y grupos Het2 representan R5 o R6 además de otros sustituyentes R11 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1.

El heterociclo monocíclico o bicíclico que puede formarse por los grupos R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, cuyo heterociclo está por tanto unido mediante un átomo de nitrógeno, puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización de la invención, este heterociclo es de 5 miembros a 10 miembros, en otra realización es de 5 miembros a 8 miembros, en otra realización es de 5 miembros o 6 miembros. En una realización de la invención, un heterociclo monocíclico formado por los grupos R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros y un heterociclo bicíclico formado por los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, 9 de miembros o de 10 miembros. En una realización un heterociclo formado por los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es monocíclico, en otra realización es bicíclico. Los dos ciclos en un grupo heterocíclico bicíclico formado por los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden condensarse o formar un biciclo o espirociclo puenteado. En una realización, un heterociclo formado por los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es saturado o contiene un doble enlace dentro del anillo, en otra realización está saturado. En una realización, el heteroátomo del anillo adicional que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno y en otra realización es un átomo de oxígeno. Son ejemplos de grupos heterocíclicos, a partir de uno cualquiera o más de los mismos los grupos heterocíclicos formados por los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta se selecciona en una realización de la invención, los grupos de las siguientes fórmulas,



en donde la línea cruzada con el símbolo  representa el enlace libre mediante el que está unido el grupo. El enlace que se origina en el sustituyente R12 que se representa en esas fórmulas, que no se dirige a ningún átomo específico, indica que estos grupos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes que pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R12 iguales o diferentes, que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos R14 que representan sustituyentes R12, que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta además de otros sustituyentes R12 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R12, que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva además de otros sustituyentes R12 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂- representan sustituyentes R12, que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta además de otros sustituyentes R12 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1.

En una realización de la invención, R7 se selecciona en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), fenilo, Het2 y Het3, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), Het2 y Het3, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y Het2, en

otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y Het3, en otra realización, de la serie que consiste en fenilo y Het3, y en otra realización es alquilo-(C₁-C₆), y en otra realización es fenilo, y en otra realización es Het2, y en otra realización es Het3, en donde todos los grupos alquilo-(C₁-C₆) y Het2 están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y todos los grupos fenilo y Het3 están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes.

5 En una realización de la invención, el número de sustituyentes R10 iguales o diferentes, que están opcionalmente presentes en grupos alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 que representan R7, es independientemente de los otros 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos R14 que representan sustituyentes R10, que están opcionalmente presentes en grupos alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 que representan R7 además de otros sustituyentes R10 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R10, que están opcionalmente presentes en grupos alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 que representan R7 además de otros sustituyentes R10 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂- que representan sustituyentes R10, que están opcionalmente presentes en grupos alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 que representan R7 además de otros sustituyentes R10 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R13 iguales o diferentes, que están opcionalmente presentes en grupos fenilo y Het3 que representan R7, es independientemente de los otros 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

20 En una realización de la invención, R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-, en otra realización, de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en HO-, HO-S(O)₂-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en HO- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en R14, HO- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en R14 y HO-, y en otra realización R10 es HO-, y en otra realización R10 es R14, en donde en el caso de que más de un sustituyente R10 esté presente, los sustituyentes R10 se definen independientemente entre sí como en cualquiera de estas realizaciones.

55 En una realización de la invención, R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R14, flúor, HO-, oxo, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-,

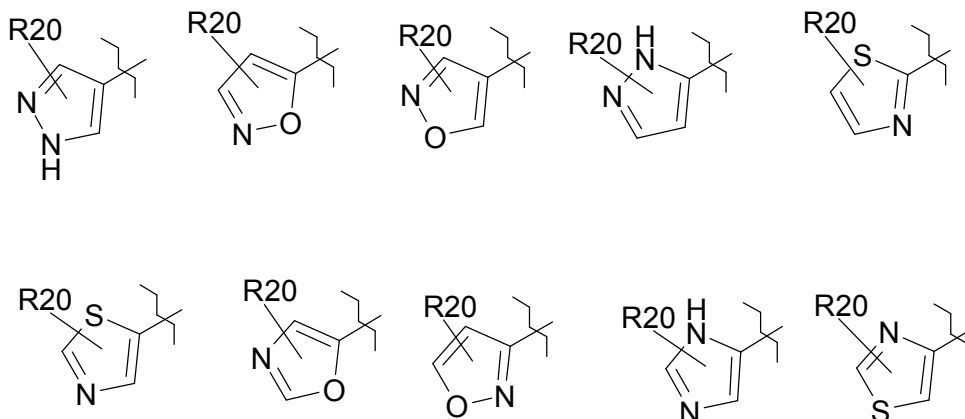
(HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄)-, R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, oxo, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄)-, R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, oxo, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquil-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor y oxo, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), HO- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, R16-N(R17)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, R16-N(R17)- y R19-O-C(O)-, en donde en el caso de que más de un sustituyente R11 o R12 esté presente, los sustituyentes R11 y R12 se definen independientemente entre sí como en cualquiera de estas realizaciones. En una realización, sustituyentes R11 y R12 que están unidos a un átomo de nitrógeno del anillo, como puede ocurrir en el caso del grupo Het2 o o que anillo que puede estar formado por R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄) y R14, en donde R14 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, en otra realización, de la serie que consiste en -alquilo-(C₁-C₄).

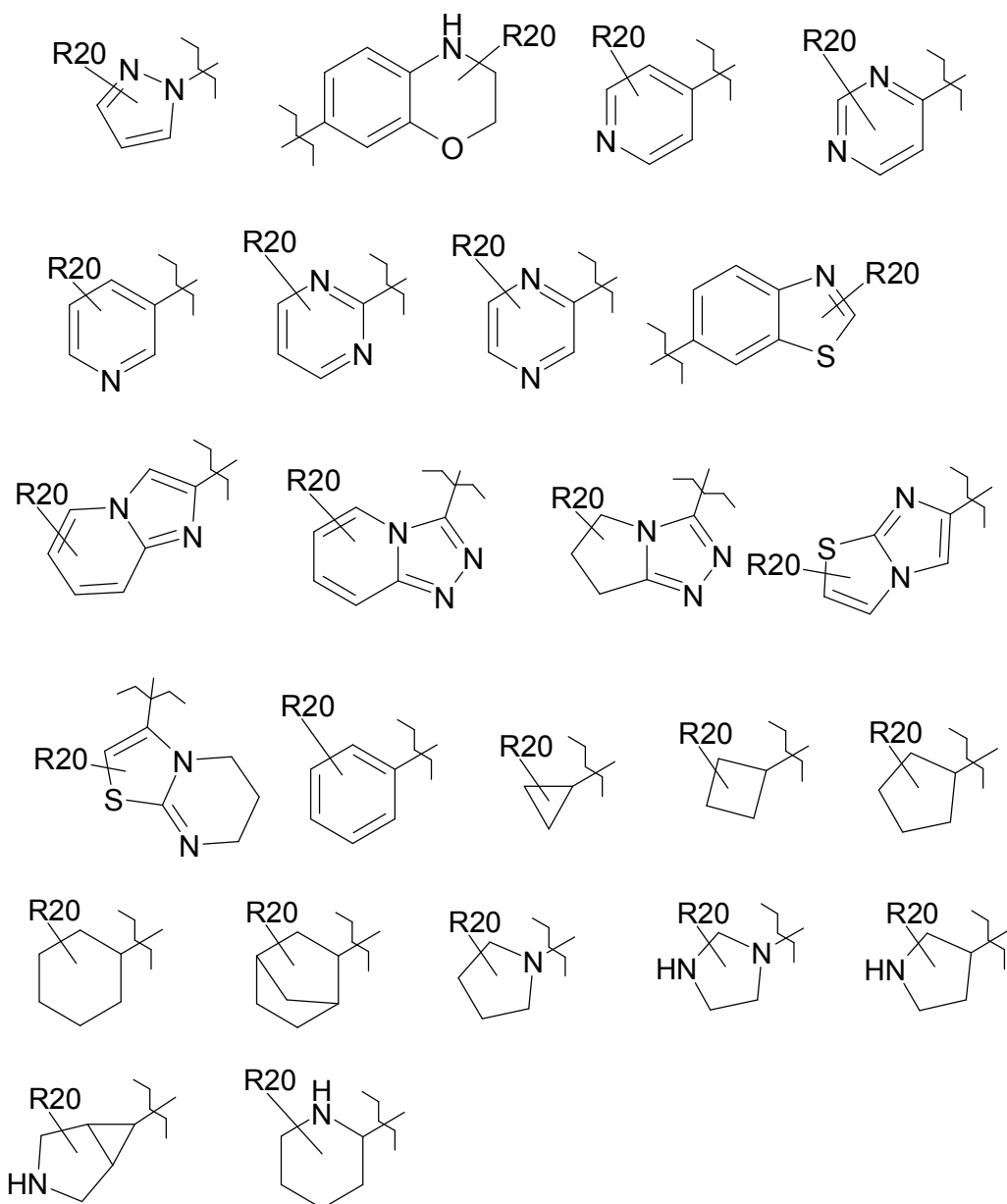
Las explicaciones dadas anteriormente con respecto al anillo que puede formarse por dos sustituyentes R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, se aplican correspondientemente al anillo que puede formarse por dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, que es un anillo monocíclico. Es decir, el anillo que puede formarse por dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, es monoinsaturado porque está condensado con un anillo aromático, es decir, un grupo fenilo o un grupo Het3 que representa R7, y dos de dichos grupos R13 formando un anillo junto con los átomos de carbono que los portan pueden considerarse en otros términos como que forman juntos un residuo divalente que comprende una cadena de 3 a 5 átomos en donde 0, 1 ó 2 son heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de dichos residuos divalentes dados anteriormente con respecto al anillo que puede formarse por dos grupos R1 junto con los átomos de carbono del anillo que los portan, se aplican de la misma manera al anillo que puede formarse por dos sustituyentes R13 junto con los átomos de carbono del anillo que los portan. En una realización de la invención, el anillo que puede formarse por dos grupos R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los portan, es uno de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización uno de 5 miembros, en otra realización uno de 6 miembros. En una realización de la invención, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7 junto con los átomos de carbono que los portan, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización de la invención, los sustituyentes que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los llevan, son sustituyentes de flúor, y en otra realización son sustituyentes alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo, sustituyentes metilo, y en otra realización son sustituyentes en donde dicho anillo unido a un átomo de nitrógeno del anillo se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄). En una realización, un anillo formado por dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los portan, comprende 1 ó 2, en otra realización 2, heteroátomos de anillo iguales o diferentes, en donde en una realización los heteroátomos del anillo se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, y en otra realización 1 átomo de nitrógeno del anillo y 1 átomo del azufre del anillo están presentes en dicho anillo.


En una realización de la invención, R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO- y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), y dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄). En otra realización, R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquilo-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO- y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en

halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄).

- El grupo monocíclico o bicíclico R14 puede ser de 3 miembros, de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización de la invención, un grupo monocíclico R14 es de 3 miembros, de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros, y un grupo bicíclico R14 es de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización de la invención, R14 es monocíclico, en otra realización es bicíclico. Los dos ciclos en un grupo bicíclico R14 pueden estar condensados o forman un biciclo puenteado o un espirociclo. El anillo monocíclico o bicíclico R14 puede estar saturado, es decir, no contener ningún doble enlace en el sistema de anillo, o estar parcialmente insaturado, es decir, contener uno o más dobles enlaces en el sistema de anillo, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, o uno, dos o tres dobles enlaces, o uno o dos dobles enlaces, o un doble enlace, pero no es totalmente aromático, es decir, no contiene ningún sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados en el caso de un monociclo, o de diez electrones pi deslocalizados en el caso de un biciclo, o puede ser aromático. El número de dobles enlaces que pueden estar presentes en el anillo, depende del tipo de sistema de anillo y del tamaño del anillo. Los anillos R14 parcialmente insaturados incluyen sistemas de anillo bicíclicos en donde uno o más de los ciclos es aromático y el otro no es aromático. El anillo R14 puede ser carbocíclico, es decir, contiene 0 (cero) heteroátomos en el anillo, o heterocíclico, es decir, contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes. En una realización, el número de heteroátomos en el anillo que están presentes es R14 es 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1. En una realización de la invención, R14 es en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, un anillo carbocíclico, y en otra realización es un anillo heterocíclico. En un anillo bicíclico R14, heteroátomos en el anillo pueden estar presentes en uno de los dos anillos o en ambos anillos en cualquiera de las posiciones adecuadas. En anillos bicíclicos puenteados y condensados, también pueden estar presentes átomos de nitrógeno en el anillo en posiciones de cabeza de puente y en posiciones de fusión. En una realización de la invención, un anillo R14 de 3 miembros es un anillo carbocíclico, en particular, un anillo ciclopropano, es decir, en este caso el grupo R14 es un grupo ciclopropilo. En una realización, los heteroátomos en el anillo que están presentes en R14, se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización, de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, y en otra realización son átomos de nitrógeno. En otra realización, R14 es como se ha definido, pero no es un grupo pirazolilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) iguales o diferentes. R14 puede estar unido mediante cualquier átomo de carbono del anillo y cualquier átomo de nitrógeno del anillo que tenga una posición de enlace libre. En un grupo bicíclico R14, el átomo del anillo mediante el que R14 está unido, puede estar presente en un anillo saturado, un anillo parcialmente insaturado o un anillo aromático. En una realización de la invención, R14 está unido en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, mediante un átomo de carbono del anillo, en otra realización mediante un átomo de nitrógeno del anillo.
- Son tipos de grupos cíclicos que están comprendidos por la definición de R14, grupos cicloalquilo, grupos bicicloalquilo, grupos fenilo, grupos naftilo incluyendo grupos naftalen-1-ilo y grupos naftalen-2-ilo, grupos naftilo parcialmente hidrogenados, tales como grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos y bicíclicos, tales como los grupos Het1 y Het3, y grupos heterocíclicos, monocíclicos y bicíclicos, saturados y parcialmente insaturados, tales como el grupo Het2. Las explicaciones dadas anteriormente y a continuación con respecto a dichos grupos se aplican correspondientemente a dichos grupos que representan R14, como lo hacen las explicaciones dadas anteriormente con respecto a grupos heterocíclicos en general. Son ejemplos de grupos, a partir de uno cualquiera o más de los cuales el grupo R14 se selecciona en una realización de la invención, los grupos de las siguientes fórmulas,





5 en donde la línea cruzada con el símbolo  representa el enlace libre mediante el que está unido el grupo. El enlace que se origina en el sustituyente R20 que se representa en esas fórmulas, que no se dirige a ningún átomo específico, indica que estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes que pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones

10 En una realización de la invención, el número de sustituyentes R20 iguales o diferentes, que están opcionalmente presentes en el grupo R14, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en R14 además de otros sustituyentes R20 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂- que representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en R14 además de otros sustituyentes R20 cualesquiera, es 1 ó 2, en otra realización es 1.

15 En una realización de la invención, R15, en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus apariciones, se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄) y en otra realización R15 es metilo.

20 En una realización de la invención, R16 y R17 se seleccionan en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, e independientemente entre sí, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste

en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄). En otra realización, R16 y R17 se seleccionan en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, e independientemente entre sí, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo.

El heterociclo monocíclico que puede formarse por los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, cuyo heterociclo está por tanto unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo, puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. En una realización de la invención, el heterociclo formado por los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización es de 6 miembros. En una realización, el heteroátomo del anillo adicional que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno y en otra realización es un átomo de oxígeno. En una realización de la invención, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), que pueden estar presentes en un anillo formado por los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización de la invención, son sustituyentes que pueden estar presentes en un anillo formado por los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, sustituyentes de flúor, y en otra realización son sustituyentes alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo, sustituyentes metilo, y en otra realización son sustituyentes en donde en dicho anillo unido a un átomo de nitrógeno del anillo seleccionado de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄). Son ejemplos de grupos heterocíclicos, a partir de uno cualquiera o más de los mismos los grupos heterocíclicos formados por los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta se selecciona en una realización de la invención, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo y 4-metilpiperazín-1-ilo.

En una realización de la invención, R18 en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus apariciones, se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), y en otra realización R18 es metilo.

En una realización de la invención, R19 se selecciona en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), y en otra realización R19 es hidrógeno.

En una realización de la invención, R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)- y NC-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R16-N(R17)- y NC-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), oxo, alquil-(C₁-C₆)-O- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₆)-O- y R16-N(R17)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquil-(C₁-C₄) y oxo, en donde en caso de que uno o más sustituyentes R20 estén presentes, los sustituyentes R20 se definen independientemente entre sí como en cualquiera de estas realizaciones.

En una realización de la invención, el grupo aromático Het1 es en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, un heterociclo de 5 miembros que comprende un heteroátomo en el anillo que se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y un heteroátomo en el anillo adicional que se que es un átomo de nitrógeno del anillo, o es un heterociclo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, en otra realización Het1 se selecciona de la serie que consiste en los heterociclos aromáticos pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridina, pirimidina y pirazina, en otra realización, de la serie que consiste en pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridina y pirimidina, en otra realización, de la serie que consiste en pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol y piridina, que están todos no sustituidos o sustituidos según se indique. En una

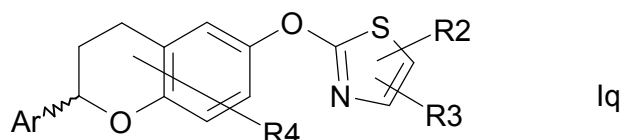
realización, el grupo Het1 está unido mediante un átomo de carbono del anillo. En una realización, el número de sustituyentes, que están opcionalmente presentes en un grupo Het1, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización, los sustituyentes, que están opcionalmente presentes en Het 1 se seleccionan de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄). En una realización, un sustituyente que está unido a un átomo de nitrógeno del anillo, tal como en un anillo pirrol, pirazol o imidazol, se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄).

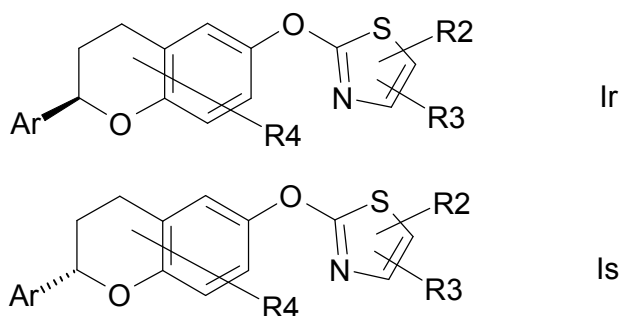
El grupo heterocíclicos Het2 puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización de la invención, un grupo monocíclico Het2 es de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros, y un grupo bicíclico Het2 es de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización de la invención, Het2 es en una cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, monocíclico, y en otra realización es bicíclico. Los dos ciclos en un grupo bicíclico Het2 pueden estar condensados o formar un biciclo puentado o un espirociclo. En una realización, el grupo Het2 está saturado o contiene un doble enlace dentro del anillo, en otra realización está saturado. En una realización, el heteroátomo del anillo adicional que está opcionalmente presente en un grupo Het2, se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno, y en otra realización es un átomo de oxígeno. Het2 puede estar unido mediante cualquier átomo de carbono del anillo y cualquier átomo de nitrógeno del anillo que tenga una posición de enlace libre. En una realización de la invención, Het2 está unido en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, mediante un átomo de carbono del anillo, en otra realización mediante un átomo de nitrógeno del anillo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos, a partir de uno cualquiera o más de los mismos Het2 se selecciona en una realización de la invención, azetidino, pirrolidino, piperidino, azepano, morfolino, tiomorfolino, piperazino y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, que en una realización están unidos mediante un átomo de carbono del anillo y, por ejemplo, son los residuos azetidino-2-ilo, azetidino-3-ilo, pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-3-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo y 3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilo.

En una realización de la invención, el grupo aromático Het3 es un heterociclo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros o un heterociclo bicíclico de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros o un heterociclo bicíclico de 9 miembros o de 10 miembros. En un heterociclo bicíclico que representa Het3, los heteroátomos del anillo pueden estar presentes en uno de los anillos o en ambos anillos. En una realización, uno de los heteroátomos del anillo en Het3 es un átomo de nitrógeno y no está presente ningún heteroátomo del anillo adicional, o está presente un segundo heteroátomo que se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, Het3 se selecciona de la serie que consiste en los heterociclos aromáticos: pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, quinolina e isoquinolina, en otra realización, de la serie que consiste en pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridina, benzimidazol, benzoxazol y benzotiazol, en otra realización, de la serie que consiste en pirazol, imidazol, isoxazol, tiazol, piridina, benzimidazol y benzotiazol, en otra realización, de la serie que consiste en pirazol, imidazol, isoxazol, tiazol, piridina y benzotiazol.

En una realización de la invención, los sustituyentes en un grupo fenilo en cualquier aparición en un compuesto de la fórmula I, independientemente de otras apariciones cualesquiera, se seleccionan de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), a menos que se especifique otra cosa. En una realización, el número de sustituyentes en un grupo fenilo es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, a menos que se especifique otra cosa.

En una realización de la invención, el átomo de carbono quiral en la posición 2 del sistema de anillo de cromano en un compuesto de la fórmula I está presente, o está esencialmente presente, por ejemplo con una proporción molar de dos estereoisómeros de 98:2 o 99:1, o superior, en configuración uniformar, tanto en configuración R como en configuración S, como se indica por la cuña ondulada en el compuesto de la fórmula Iq. En una realización de la invención, el átomo de carbono quiral en la posición 2 del sistema de anillo de cromano en un compuesto de la fórmula I está presente, o está esencialmente presente, por ejemplo con una proporción molar de los dos estereoisómeros de 98:2 o 99:1, o superior, en la configuración representada en la fórmula Ir, es decir, en el compuesto respectivo de la fórmula I, el grupo Ar está situado por encima del plano que puede asumirse que está formado por el sistema de anillo cromano dispuesto como se representa en las fórmulas Ir y Is, cuya configuración es configuración R en caso de que todos los grupos R4 sean hidrógeno. En una realización de la invención, el átomo de carbono quiral en la posición 2 del sistema de anillo de cromano en un compuesto de la fórmula I está presente, o está esencialmente presente, por ejemplo con una proporción molar de los dos estereoisómeros de 98:2 o 99:1, o superior, en la configuración representada en la fórmula Is, es decir, en el compuesto respectivo de la fórmula I, el grupo Ar está situado por debajo del plano que puede asumirse que está formado por el sistema de anillo cromano dispuesto como se representa en las fórmulas Ir y Is, cuya configuración es configuración S en caso de que todos los grupos R4 sean hidrógeno.





Los grupos Ar, R2, R3 y R4 en los compuestos de las fórmulas Iq, Ir e Is se definen como en los compuestos de la fórmula I.

- 5 Un objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en donde uno cualquiera o más elementos estructurales, tales como grupos, residuos, sustituyentes y números se definen como en una cualquiera de las realizaciones especificadas o definiciones de los elementos, o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en el presente documento como ejemplos de elementos, para su uso como un producto farmacéutico, en donde todas las combinaciones de una o más de las definiciones de compuestos o elementos y/o realizaciones especificadas y/o significados específicos de elementos son un objeto de la presente invención. También con respecto a todos los compuestos de la fórmula I, todas las formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un producto farmacéutico, son objeto de la presente invención.

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

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirazinilo, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

- 20 R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-;

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

- 25 R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

- 30 R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2, en donde alquilo C₁-C₆ está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,

o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico o bicíclico de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;

- 35 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), Het2 y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y Het3 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;

- 40 R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-;

R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-;

- 45 R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-;

R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

5 R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

10 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

15 R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-;

20 Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números n son independientes entre sí;

25 en donde todos los grupos cicloalquilo y bicicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o bicicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

30 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirazinilo, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

35 R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

40 R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,

45 o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico o bicíclico de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;

50 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes y Het3 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;

R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-;

5 R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-;

10 R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

15 R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

20 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-;

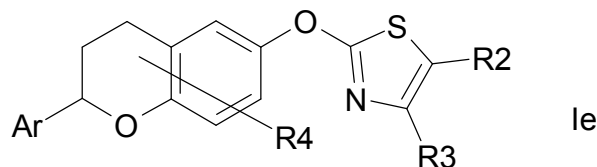
25 Het3 es un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

30 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Como otro de dichos ejemplos, pueden mencionarse compuestos de la fórmula I, que son compuestos de la fórmula Ie,



en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

40 R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

uno de los grupos R5 y R6 es hidrógeno y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes;

- 5 R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

R11 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

- 10 R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

- 15 R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

- 20 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

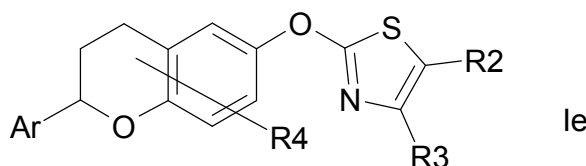
R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-;

- 25 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

- 30 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como otro de dichos ejemplos, pueden mencionarse compuestos de la fórmula I, que son compuestos de la fórmula



en donde

- 35 Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

- 40 R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

uno de los grupos R5 y R6 es hidrógeno y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes;

R10 se selecciona de la serie que consiste en flúor, HO-, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

R11 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquilo-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

5 R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

10 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

15 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

20 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Un objeto de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se selecciona entre cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, sin tener en cuenta si se describen como el compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como un producto farmacéutico, donde el compuesto de la fórmula I para su uso como un producto farmacéutico es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación. Por ejemplo, un objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

30 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

ciclopropilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida,

[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,

35 propilamida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenilo)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenilo)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico,

40 (6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,

45 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico y

[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina,

o que es uno cualquiera de estos compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un producto farmacéutico, en donde el compuesto de fórmula I para su uso como un producto farmacéutico es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una formas de mezclas estereoisoméricas en cualquier proporción, a menos que se especifique una forma estereoisomérica específica con respecto a cualquiera de los átomos de carbono en el compuesto respectivo.

Otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

10 ciclopropilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida,

[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

15 (isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenilo)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenilo)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

mono-(2-{{2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-etil) éster del ácido fosfórico,

(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

20 propilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico y

[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina,

o que es uno cualquiera de estos compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un producto farmacéutico, en donde el compuesto de fórmula I para su uso como un producto farmacéutico es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una formas de mezclas estereoisoméricas en cualquier proporción, a menos que se especifique una forma estereoisomérica específica con respecto a cualquiera de los átomos de carbono en el compuesto respectivo.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente en su definición genérica o en cualquier definición más específica o realización, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea uno de los siguientes compuestos, que se nombran de acuerdo con el sistema de nomenclatura de Chemical Abstracts:

5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-,

5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-,

35 1H-pirazol-4-sulfonamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1,3,5-trimetil-,

1H-pirazol-4-carboxamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1,5-dimetil-,

1H-pirazol-4-carboxamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1,3,5-trimetil-,

5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-,

5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-,

40 5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-,

5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-,

- 5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-,
 1H-pirazol-4-sulfonamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1,5-dimetil-,
 1H-pirazol-4-sulfonamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1-metil-,
 1H-pirazol-3-carboxamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1-etil-,
 5 1H-pirazol-1-acetamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-,
 1H-pirazol-1-acetamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-3-metil-,
 1H-pirazol-5-carboxamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1-etil-,
 5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]-,
 5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-,
 10 1H-pirazol-4-carboxamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1-etil-,
 5-tiazolcarboxamida, N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-,
 5-tiazolcarboxamida, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-,
 1H-pirazol-1-propanamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-,
 1H-pirazol-4-sulfonamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-5-metil-1-(1-metiletil)-,
 15 5-tiazolcarboxamida, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-,
 5-tiazolcarboxamida, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-,
 5-tiazolcarboxamida, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-,
 5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-,
 1H-pirazol-4-sulfonamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1-etil-,
 20 1H-pirazol-5-carboxamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1,3-dimetil-,
 5-tiazolmetanamina, 2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-N-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-,
 1H-pirazol-5-sulfonamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1-metil-,
 1H-pirazol-5-carboxamida, N-[[2-[(3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il)oxi]-5-tiazolil]metil]-1-metil-,
 25 5-tiazolcarboxamida, N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-,
 5-tiazolcarboxamida, N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(2S)-2-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-,
 5-tiazolcarboxamida, 2-[[2-(2R)-3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]- y
 5-tiazolcarboxamida, 2-[[2-(2S)-3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-,
 30 en donde en los compuestos excluidos, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo cromano, que porta un grupo fenilo o grupo 3-fluorofenilo, está presente en forma racémica, a menos que se especifique otra cosa, y en otra realización, los compuestos excluidos se excluyen como los compuestos libres, es decir, no en forma de una sal de adición con un ácido, y en la forma de sus 2,2,2-trifluoroacetatos, es decir, sus sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético.
- 35 En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se definen de la manera anterior en su definición genérica o en cualquiera de las definiciones más específicas o realizaciones, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea un compuesto en donde simultáneamente, el grupo Ar sea un grupo fenilo no sustituido, los grupos R3 y R4 sean hidrógeno, uno de los grupos R5 y R6 sea hidrógeno, el otro de los grupos R5 y R6 sea R40-alquilo-(C₁-C₄), y R7 sea R40 o R40-alquilo-(C₁-C₄), en donde R40 es pirazolilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) iguales o diferentes, y el átomo de carbono en la posición 2 del anillo cromano que porta el grupo Ar está presente en forma racémica, y la condición de que el compuesto de fórmula I no sea uno de los siguientes compuestos, que se nombran de acuerdo con el sistema de nomenclatura de Chemical Abstracts:
- 40

5-tiazolcarboxamida, N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-,

5-tiazolcarboxamida, N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-,

5-tiazolcarboxamida, N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(2S)-2-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-,

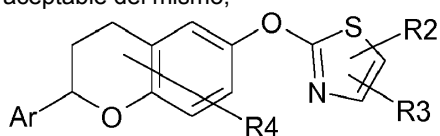
5-tiazolcarboxamida, 2-[[2-(2R)-3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]- y

5-tiazolcarboxamida, 2-[[2-(2S)-3,4-dihidro-2-fenil-2H-1-benzopiran-6-il]oxi]-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-,

10 y en otra realización, los compuestos excluidos se excluyen en forma de compuestos libre, es decir, no en forma de una sal de adición con un ácido, y en la forma de sus 2,2,2-trifluoroacetatos, es decir, sus sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético.

15 En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente en su definición genérica o en cualquiera de las definiciones más específicas o realizaciones, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea un compuesto en donde simultáneamente el grupo Ar sea fenilo no sustituido o 3-fluorofenilo, los grupos R3 y R4 sean hidrógeno, uno de los grupos R5 y R6 sea hidrógeno, el otro de los grupos R5 y R6 sea R40-alquilo-(C₁-C₄), y R7 sea R40 o R40-alquilo-(C₁-C₄), en donde R40 es pirazolilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) iguales o diferentes, y en otra realización, los compuestos excluidos se excluyen en forma de los compuestos libres, es decir, no en la forma de una sal de adición con un ácido, y en la forma de sus 2,2,2-trifluoroacetatos, es decir, sus sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético.

20 Otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

25 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes, donde el heterociclo comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

30 R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenilo, Het1, HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, fenil-O-, Het1-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, y dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

35 R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;

R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;

40 R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en donde el alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,

45 o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;

50 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het2 y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;

R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

55 R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-

- C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquilo-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;
- R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquilo-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-, y dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;
- R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquilo-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);
- R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquilo-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄)- y Het1-alquilo-(C₁-C₄), o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquilo-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄)-, fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);
- R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquilo-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;
- Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquilo-(C₁-C₄)-O-;
- Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números n son independientes entre sí;
- en donde todos los grupos fenilo, a menos que se especifique otra cosa, están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y -O-alquilo-(C₁-C₄);
- en donde todos los grupos cicloalquilo y bicicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o bicicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;
- con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea un compuesto en donde simultáneamente el grupo Ar sea fenilo no sustituido o 3-fluorofenilo, los grupos R3 y R4 sean hidrógeno, uno de los grupos R5 y R6 sea hidrógeno, el otro de los grupos R5 y R6 sea R40-alquilo-(C₁-C₄), y R7 sea R40 o R40-alquilo-(C₁-C₄), en donde R40 es pirazolilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) iguales o diferentes, y los compuestos excluidos se excluyen como la forma de los compuestos libres y en la forma de sus 2,2,2-trifluoroacetatos.
- Otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en donde
- Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirazinilo, todos los cuales están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;
- R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquilo-(C₁-C₆)-O-;
- R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;
- R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);
- R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);
- R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo C₁-C₆ está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes, o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico o

bicíclico de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;

5 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y Het3 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;

R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-;

10 R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17);

R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-;

15 R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

20 R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

25 R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

30 R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-;

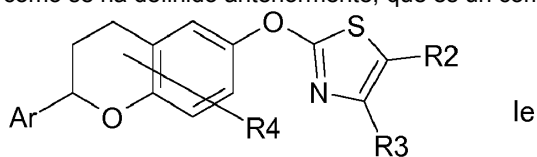
Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

40 Otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, donde Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes.

Otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, que es un compuesto de la fórmula Ie,



45 donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-;

50 R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

55 uno de los grupos R5 y R6 es hidrógeno y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes;

R10 se selecciona de la serie que consiste en flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

60 R11 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆),

cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, donde R2 es R5-N(R6)-C(O)-.

Otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

ciclopropilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico,

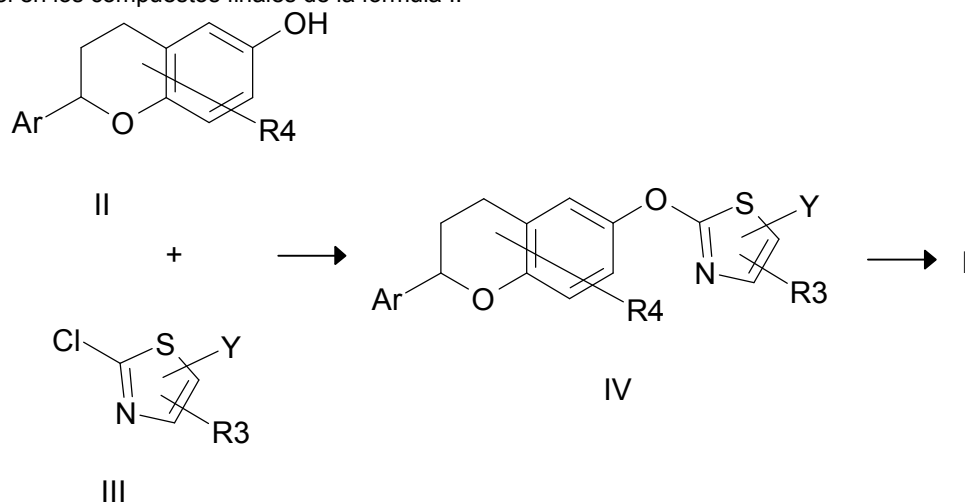
propilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico y

[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

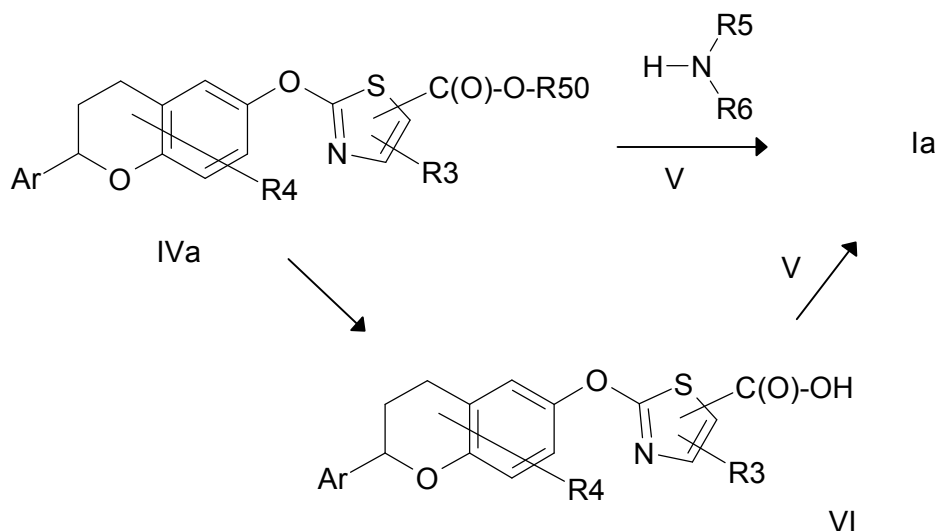
A continuación se muestran procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I mediante los que pueden obtenerse los compuestos de la fórmula I y productos intermedios que aparecen durante su síntesis. Por ejemplo, uno de dichos procedimientos está relacionado con la formación de compuestos de la fórmula I a partir de croman-6-oles de la fórmula II y 2-cloro-tiazoles de la fórmula III, e incluye el engarce del anillo tiazol con el anillo cromano para dar compuestos de la fórmula IV, y la conversión posterior del grupo Y en el grupo R2 que está unido al anillo tiazol en los compuestos finales de la fórmula I.



Los grupos Ar, R3 y R4 en los compuestos de las fórmulas II, III y IV se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo R2. El grupo Y en los compuestos de las fórmulas III y IV, grupo que posteriormente se transforma en el grupo R2 en el compuesto de la fórmula I, se selecciona de la serie que consiste en R5O-C(O)-, H-C(O)- y NC-, en donde R50 es alquilo-(C₁-C₄). La reacción de los compuestos de la fórmulas II y III se realiza generalmente en un disolvente inerte, en particular, un disolvente aprótico polar, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano o 1,2-dimetoxietano (DME), o una amida, tal como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP) en presencia de una base, por ejemplo, una sal de metal alcalino básica como un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, en particular de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. En una realización de la invención, R50 es alquilo-(C₁-C₂),

por ejemplo, metilo o etilo, en otra realización es terc-butilo.

- 5 Compuestos de la fórmula IV en donde el grupo Y es el grupo R5-O-C(O)-, que se designan como compuestos de la fórmula IVa, en particular, compuestos de la fórmula IVa en donde R50 es alquilo-(C₁-C₂), pueden hacerse reaccionar con aminas de la fórmula V en condiciones convencionales para la aminólisis de ésteres, por ejemplo, en un disolvente, tal como un hidrocarburo como tolueno, un hidrocarburo clorado como diclorometano, 1,2-dicloroetano o clorobenceno o un éter como THF, dioxano o DME, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C, para dar compuestos de la fórmula I en donde R2 es el grupo R5-N(R6)-C(O)-, es decir, compuestos de la fórmula Ia.

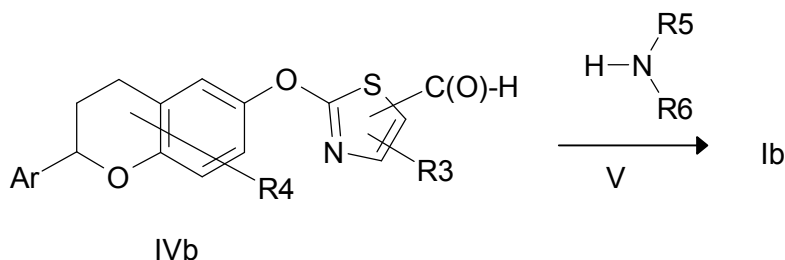


- 10 Compuestos de la fórmula IV también pueden transformarse en compuestos de la fórmula Ia de una manera conveniente convirtiendo en primer lugar el compuesto de la fórmula IVa en el ácido carboxílico correspondiente de la fórmula VI, o una sal del mismo, y haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula VI o su sal con una amina de la fórmula V en condiciones convencionales para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos. Los grupos Ar, R3, R4, R5 y R6 en los compuestos de las fórmulas IVa, V y VI se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final.

- Compuestos de la fórmula IVa pueden convertirse en compuestos de la fórmula VI por tratamiento con un ácido o base, por ejemplo, por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente, tal como THF, dioxano o DME, o un alcohol, tal como metanol o etanol, o una mezcla de disolventes, en particular un disolvente acuoso o mezclas de disolventes, o por tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente, tal como un hidrocarburo clorado como diclorometano, un éter o un alcohol, en particular en el caso de un éster *terc*-butílico, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, seguido de procedimientos de tratamiento convencionales, tales como una acidificación en caso de que el éster de la fórmula IVa se hidrolice en presencia de una base y un ácido carboxílico libre de la fórmula VI deba prepararse, en donde las condiciones detalladas dependen de las circunstancias del caso específico, como de costumbre, y se seleccionan fácilmente por un experto en la materia. Para la reacción con el compuesto de fórmula V, el grupo de ácido carboxílico HO-C(O)- en el compuesto de la fórmula VI se activa generalmente *in situ* por medio de un reactivo de acoplamiento de amida habitual o se convierte en un derivado de ácido carboxílico reactivo que puede prepararse *in situ* o aislarse. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula VI puede convertirse en un haluro de ácido, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, o tratarse con un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. Los reactivos de acoplamiento habituales que se pueden usar son anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiázoles como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos como 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento basados en uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metileno)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y reactivos de acoplamiento a base de fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP). La reacción del compuesto activado de fórmula VI o un derivado reactivo del compuesto de fórmula VI se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo como tolueno, un hidrocarburo clorado como diclorometano, un éter como THF, dioxano o DME, un éster como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo como acetonitrilo, una amida como DMF o NMP, o agua, o

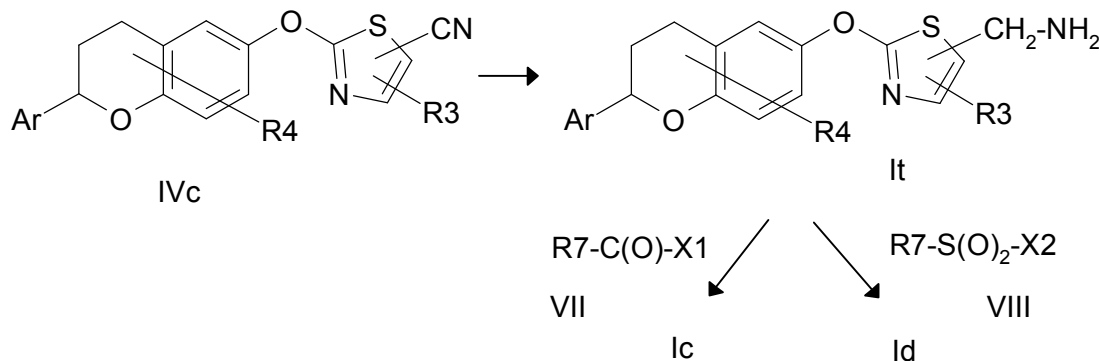
una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C, en particular a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C. Favorablemente, la reacción se realiza en presencia de una base tal como una amina terciaria, como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica, tal como un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico.

Compuestos de la fórmula IV en donde el grupo Y es el grupo H-C(O)-, es decir, un grupo aldehído o grupo formilo, que se designan como compuestos de la fórmula IVb, pueden hacerse reaccionar con aminas de la fórmula V, en particular aminas en donde al menos uno de los grupos R5 y R6 es distinto de hidrógeno, en una reacción de aminación reductora para dar compuestos de la fórmula I en donde R2 es el grupo R5-N(R6)-CH₂-, es decir, compuestos de la fórmula Ib.



Los grupos Ar, R3 y R4 en los compuestos de la fórmula IVb se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. La aminación reductora puede realizarse con un borohidruro complejo como agente de reducción, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, que también pueden usarse favorablemente en forma enlazada a polímero, en un disolvente, tal como un éter como THF, dioxano o DME, un alcohol como metanol o etanol, un ácido como ácido acético, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 70 °C.

Compuestos de la fórmula IV en donde el grupo Y es el grupo NC-, es decir, un grupo nitrilo o grupo ciano, que se designan como compuestos de la fórmula IVc, pueden reducirse a compuestos de aminometilo de la fórmula It, que después pueden acilarse como compuestos de la fórmula VII y sulfonarse con compuestos de la fórmula VIII para dar compuestos adicionales de la fórmula I en donde R2 es el grupo R7-C(O)-NH-CH₂- y el grupo R7-S(O)₂-NH-CH₂-, respectivamente, es decir, compuestos de las fórmulas Ic y Id.



Los grupos Ar, R3, R4 y R7 en los compuestos de las fórmulas It, IVc, VII y VIII se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. Los grupos X1 y X2 en los compuestos de las fórmulas VII y VIII son grupos salientes sustituibles nucleófilamente, en particular cloro, en cuyo caso, los compuestos de las fórmulas VII y VIII son cloruros de ácido carboxílico y cloruros de ácido sulfónico. Los grupos X1 y X2 también pueden ser un grupo hidroxilo, en cuyo caso, los compuestos de las fórmulas VII y VIII son ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos que se activan generalmente *in situ* por medio de un reactivo de acoplamiento de amida habitual o se convierten en un derivado de ácido carboxílico reactivo, tal como el compuesto en donde X1 o X2 es cloro, para la reacción con el compuesto de fórmula It. Las aclaraciones sobre agentes de activación y condiciones de reacción dadas anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de la fórmula VI con los compuestos de la fórmula V para dar carboxamidas se aplican correspondientemente a la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII con los compuestos de la fórmula It para dar carboxamidas y sulfonamidas. La reducción del grupo nitrilo en los compuestos de la fórmula IVc en el grupo aminometilo en los compuestos de la fórmula It puede realizarse con diversos agentes de reducción conocidos para un experto en la materia, tales como boranos o hidruros metálicos complejos, o por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, níquel Raney, en un disolvente, tal como un éter como THF, dioxano o DME, un alcohol

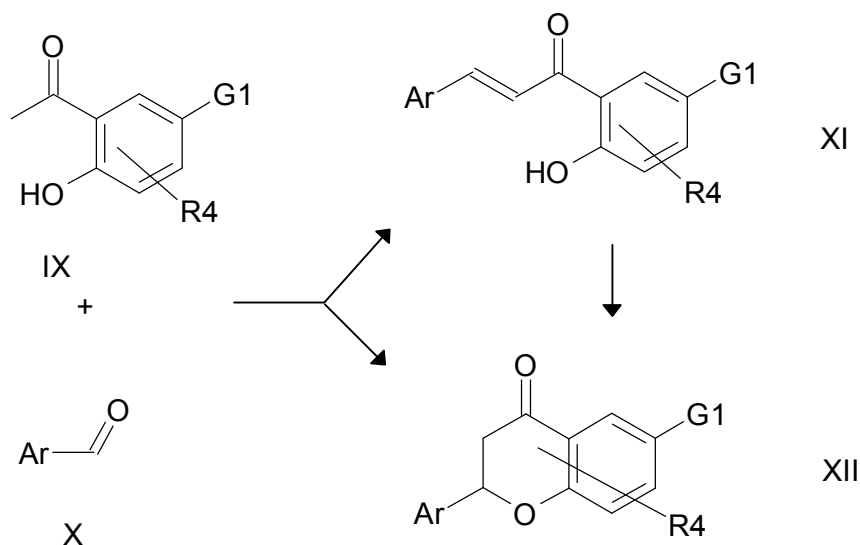
como metanol o etanol, o agua o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C, dependiendo las condiciones detalladas del agente de reducción escogido y las circunstancias del caso específico.

5 Compuestos de la fórmula IV y It pueden transformarse en compuestos adicionales de la fórmula I de acuerdo también con otras estrategias sintéticas. Por ejemplo, cuando deban prepararse compuestos de la fórmula Ib en donde uno de los grupos R5 y R6 sea hidrógeno y el otro sea un grupo metilo sustituido, tal como un grupo del tipo R14-CH₂-, una reacción de aminación reductora con un compuesto de la fórmula It y un aldehído de la fórmula R14-C(O)-H puede realizarse de una manera como se ha descrito anteriormente para la reacción de los compuestos de la fórmulas IVb y V. También pueden obtenerse compuestos de las fórmulas Ib, Ic y Id reduciendo un compuesto de la fórmula IVa o un compuesto de la fórmula IVb en el compuesto respectivo en donde Y es un grupo hidroximetilo HO-CH₂-, convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo saliente sustituible nucleófilamente, tal como cloro o bromo, o un grupo sulfonilo como metanosulfonilo, y haciendo reaccionar el agente de alquilación obtenido con una amina de la fórmula V, una amida de la fórmula R7-C(O)-NH₂ o una sal de las mismas, o una sulfonamida de la fórmula R7-S(O)₂-NH₂ o una sal de las mismas, respectivamente, en donde en los compuestos de las fórmulas R7-C(O)-NH₂ y R7-S(O)₂-NH₂, los grupos R7 se definen como en los compuestos de la fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales adicionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. Además, compuestos de las fórmulas IVa, IVb, IVc y VI pueden convertirse los unos en los otros. Si es más conveniente en un caso específico hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en donde Y es R50-O-C(O)-, H-C(O)- o NC-, el compuesto obtenido de la fórmula IV o un compuesto obtenido posteriormente de la fórmula VI pueden convertirse por procedimientos convencionales de la fórmula IV en donde Y tiene otro significado. Por ejemplo, un éster de ácido carboxílico de la fórmula IVa o un nitrilo de la fórmula IVc puede reducirse en el aldehído de la fórmula IVb, o un compuesto de la fórmula IVa o la fórmula VI puede convertirse en la carboxamida y el último deshidratarse para dar el nitrilo de la fórmula IVc, o un aldehído de la fórmula IVb puede oxidarse para dar un ácido carboxílico de la fórmula VI, o un nitrilo de la fórmula IVc puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico de la fórmula VI.

Para obtener compuestos adicionales de la fórmula I, pueden realizarse diversas transformaciones de grupos funcionales en condiciones convencionales en compuestos de la fórmula I obtenidos como se ha descrito anteriormente, o en intermedios o compuestos de partida en la síntesis de compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico o un derivado reactivo del mismo de una manera similar a la que se ha descrito anteriormente para la reacción de un ácido carboxílico con una amina para dar un éster de ácido carboxílico. Pueden realizarse esterificaciones de grupos hidroxilo por alquilación con el compuesto de halógeno respectivo, por ejemplo, un bromuro o yoduro, en presencia de una base, tal como un carbonato de metal alcalino como carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte como una amida como DMF o NMP o una cetona como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina como trifenilfosfina o tributilfosfina y un derivado de ácido carboxílico como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. Mediante reacción con un isocianato, un grupo hidroxilo puede convertirse en un éster de ácido carbamino N sustituido. Mediante tratamiento con un agente de halogenación adecuado, un grupo hidroxilo puede convertirse en un haluro. Mediante tratamiento con trióxido de azufre en presencia de piridina, un grupo hidroxilo puede convertirse en un monoéster de ácido sulfúrico. Mediante tratamiento con una fosforamidita adecuada, tal como N,N-diisopropil-fosforamidita de dibencilo, N,N-diisopropilfosforamidita dialilo o N,N-diisopropil-fosforamidita de di-terc-butilo de la fórmula (isopropil)₂N-P(O-R55)₂, en donde R55 es bencilo, alilo o terc-butilo, por ejemplo, en presencia de tetrazol y oxidación posterior, por ejemplo, con un perácido como ácido 3-cloro-perbenzoico, un grupo hidroxilo puede convertirse en éster dibencil éster del ácido fosfórico, éster dialil éster del ácido fosfórico y éster di-terc-butil éster del ácido, respectivamente, que pueden escindirse para dar el monoéster del ácido fosfórico del grupo hidroxilo, es decir, el compuesto que contiene el grupo (HO)₂P(O)- unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo, por hidrogenación catalítica, en presencia de un catalizador de paladio en el caso del dibencil éster, por un sustitución nucleófila catalizada por paladio en el caso del dialil éster, y por tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético en el caso del di-terc-butil éster. Mediante tratamiento con cloroformiato de clorometilo y posteriormente con dibencilfosfato de plata, un grupo hidroxilo puede convertirse en el éster dibenziloxifosforiloximetil éster del ácido carbónico, que puede escindirse para dar el éster fosfonoximetil éster del ácido carbónico del grupo hidroxilo, es decir, el compuesto que contiene el grupo (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)- unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo, por hidrogenación catalítica, en presencia de un catalizador de paladio (consúltese documento WO 2010/039474). Un átomo de halógeno se puede reemplazar con una variedad de grupos en una reacción de sustitución que puede ser también una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para alquilación, por ejemplo, por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto carbonilo, o para acilación o sulfonilación, por ejemplo, por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro del ácido o anhídrido. Un grupo éster del ácido carboxílico puede hidrolizarse en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico se puede activar o se puede convertir en un derivado reactivo como se ha indicado anteriormente y se puede hacer reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o una amida. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido (S(O)) o un resto sulfona (S(O)₂). Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster del ácido carboxílico y un grupo cetona puede reducirse a un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de

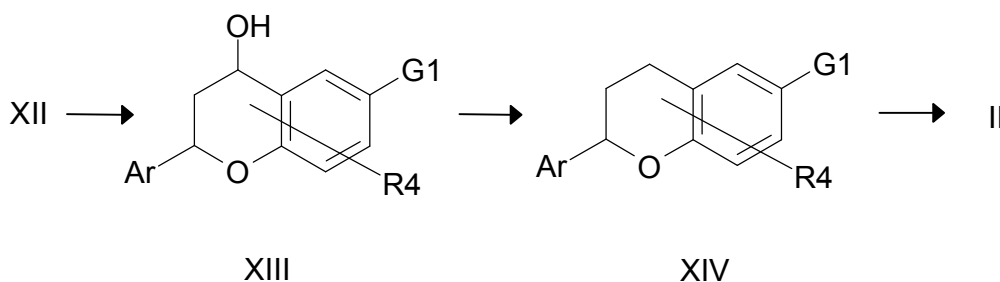
aluminio y litio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Un grupo hidroxilo puede oxidarse para dar un grupo oxo por medio de clorocromato de piridinio o el reactivo peroninado de Dess-Martin, por ejemplo. Todas estas reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de la fórmula I se conocen per se y pueden realizarse en un modo familiar para la persona con experiencia en la técnica, de acuerdo con o por analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; o *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2, ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas.

Los croman-6-oles de la fórmula II que se emplean en la síntesis de compuestos de la fórmula IV descrita anteriormente, pueden obtenerse por diferentes procedimientos. En uno de ellos, una acetofenona de la fórmula IX, que está sustituido en el anillo benceno con un grupo hidroxilo y un grupo G1 y puede estar adicionalmente sustituido en el anillo benceno y el grupo acetilo con sustituyentes R4, se condensa con un aldehído de la fórmula X, en presencia de una base para dar una croman-4-ona de la fórmula XII y/o una chalcona de la fórmula XI, y posteriormente, una chalcona obtenida de la fórmula XI se cicla para dar la croman-4-ona de la fórmula XII.



Los grupos Ar, R3 y R4 en los compuestos de las fórmulas IX, X, XI y XII se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. El grupo G1 en los compuestos de las fórmulas IX, XI y XII es un grupo hidroxilo o bromo. Cuando se realiza la reacción de los compuestos de las fórmulas IX y X en presencia de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido potásico, como la base, en un disolvente inerte, tal como un alcohol como metanol o etanol, a temperaturas de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C, el producto obtenido es la chalcona de la fórmula XI. Cuando se realiza la reacción de los compuestos de las fórmulas IX y X en presencia de una sal de un ácido débil, tal como acetato de amonio, por ejemplo, en un disolvente, tal como ácido acético, a temperaturas de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C, el producto obtenido es una mezcla de la chalcona de la fórmula XI y croman-4-ona de la fórmula XII. El compuesto de la fórmula XI, así como una mezcla de los compuestos de las fórmulas XI y XII, puede emplearse en la reacción de ciclación para dar el compuesto de la fórmula XII, que puede realizarse tratando el material de partida con un ácido como ácido clorhídrico o con una amina como etildisopropilamina y fluoruro potásico, en un disolvente, tal como un alcohol como metanol o etanol a temperaturas de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C.

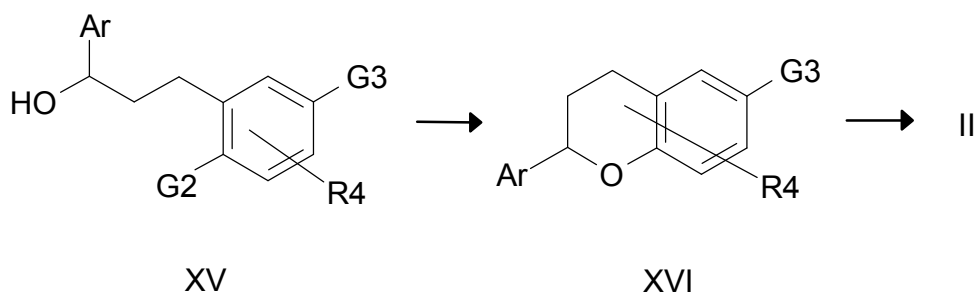
Después, el grupo oxo en la posición 4 del anillo de los compuestos de la fórmula XII se reduce en un grupo CH₂ para dar los compuestos de la fórmula XIV, favorablemente por etapas mediante los derivados de 4-hidroxi-cromano de la fórmula XIII.



Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XIII y XIV se definen como en los compuestos de la fórmula I,

y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. El grupo G1 en los compuestos de las fórmulas XIII y XIV es un grupo hidroxilo o bromo. La reducción de los compuestos de la fórmula XII en los compuestos de la fórmula XIII puede realizarse en condiciones convencionales para la reducción de una cetona en un alcohol, por ejemplo, por medio de un hidruro complejo como agente de reducción, o un derivado de borano, tal como el complejo borano-tetrahidrofurano, en un disolvente, tal como THF o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C. La reducción de los compuestos de la fórmula XIII en los compuestos de la fórmula XIV puede realizarse, por ejemplo, por tratamiento con una reducción de silano, tal como un trialkilsilano como trietilsilano y un ácido, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente, tal como un hidrocarburo clorado como diclorometano, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. En caso de que el grupo G1 en el compuesto de la fórmula XIII y sus compuestos precursores sean un grupo hidroxilo, el compuesto obtenido de la fórmula XIV todavía es un compuesto de la fórmula II. En el caso de que el grupo G1 en el compuesto obtenido de la fórmula XIV sea bromo, puede convertirse en un grupo hidroxilo por metalación del compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de organolitio, tal como butillitio, y tratamiento con un borato de alquilo, tal como borato de triisopropilo, en un disolvente, tal como un hidrocarburo como heptano o ciclohexano, o un éter como THF o dioxano, a temperaturas de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C, seguido de escisión oxidativa, por ejemplo, por medio de peróxido de hidrógeno, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico.

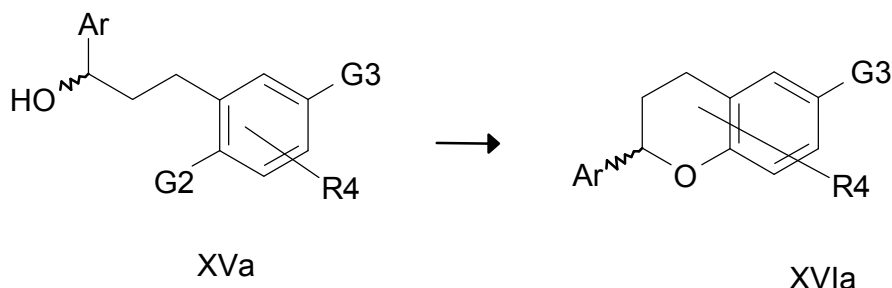
Procedimientos adicionales para la preparación de cromano-6-oles de la fórmula II implican una ciclación de un derivado de benceno sustituido con 3-hidroxipropilo de la fórmula XV, que está sustituido en el anillo benceno con dos grupos G2 y G3 adecuados y puede estar adicionalmente sustituido en el anillo benceno y el grupo propilo por sustituyentes R4, para dar un derivado de cromano de la fórmula XVI, en donde después, el grupo G3 se convierte en el grupo hidroxilo presente en los compuestos de la fórmula II.



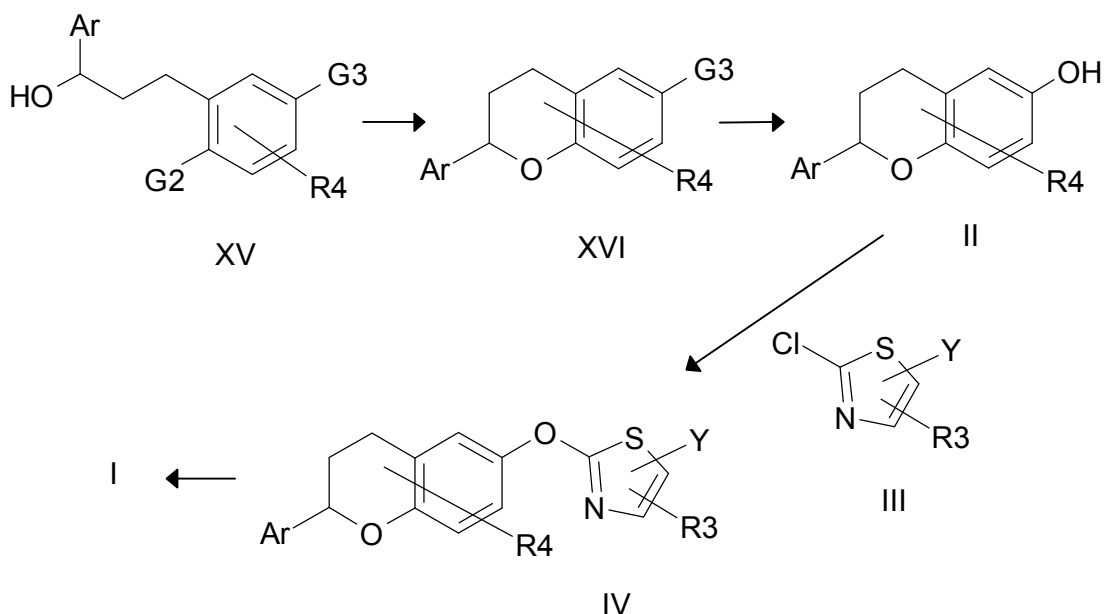
Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XV y XVI se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. El grupo G2 en los compuestos de la fórmula XV puede ser un grupo hidroxilo o un grupo saliente sustituible nucleófilamente, por ejemplo, flúor. El grupo G3 en los compuestos de las fórmulas XV y XVI puede ser bromo o alquil-(C₁-C₄)-O-, tal como metoxi, por ejemplo. En caso de que G3 sea bromo, la conversión del grupo G3 en el compuesto de la fórmula XVI, en el grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula II, puede realizarse como se ha descrito anteriormente para la conversión de los compuestos de la fórmula XIV en los compuestos de la fórmula II. En caso de que G3 sea alquil-(C₁-C₄)-O-, la conversión en el grupo hidroxilo puede realizarse de acuerdo con procedimientos convencionales para escisión de éter, por ejemplo, por tratamiento con tribromuro de boro en un hidrocarburo clorado, tal como diclorometano, a temperaturas de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C, en el caso de un grupo metoxi. En caso de que el grupo G2 sea un grupo hidroxilo, la ciclación del compuesto de fórmula XV para dar el compuesto de la fórmula XVI puede realizarse convenientemente en las condiciones de reacción de Mitsunobu mediante tratamiento con una fosfina, tal como trifenilfosfina o tributilfosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico, tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente, tal como un éter como THF o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C. En caso de que el anillo de benceno que lleva G2 en el compuesto de la fórmula XV sea susceptible a una sustitución aromática nucleófila y G2 sea un grupo saliente, tal como flúor, la ciclación puede realizarse por tratamiento del compuesto de la fórmula XV con una base que mejore la nucleofilidad del grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo propilo, por ejemplo, una amida de alcalina metálica o un hidruro alcalino metálico como hidruro sódico, en un disolvente inerte, tal como un éter como THF o dioxano o una amida como DMF o NMP a temperaturas de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C.

Mediante la ciclación de compuestos de la fórmula XV, pueden prepararse convenientemente también formas estereoisoméricas individuales de los compuestos de las fórmulas XVI y II, y finalmente de compuestos de la fórmula I, en donde el átomo de carbono quiral en la posición 2 del sistema de anillo de cromano, está presente en la configuración R o en la configuración S. Para la síntesis de dichos estereoisómeros individuales, que pueden obtenerse de otra forma, por ejemplo, por resolución cromatográfica en una fase quiral de una mezcla de los estereoisómeros de los compuestos finales de la fórmula I o en una etapa cualquiera de la síntesis, se emplean las formas estereoisoméricas individuales del benceno sustituido con 3-hidroxipropilo de la fórmula XV, es decir, los compuestos de la fórmula XVa. Dependiendo de la reacción de ciclación y las condiciones seleccionadas, la ciclación puede desarrollarse con retención o inversión de la configuración del átomo de carbono quiral para dar las

5 formas estereoisoméricas individuales de los compuestos de la fórmula XVI, es decir, los compuestos de la fórmula XVIa, que pueden hacerse reaccionar adicionalmente para dar los compuestos de formas estereoisoméricas individuales de las fórmulas II y I. En los compuestos de las fórmulas XVa y XVIa están los grupos Ar, R4, G2 y G3 definidos como en los compuestos de la fórmula XV y XVI, respectivamente, y el átomo de carbono quiral representado está presente, o está esencialmente presente, tanto en la configuración R como en la configuración S, como se indica por la cuña ondulada.

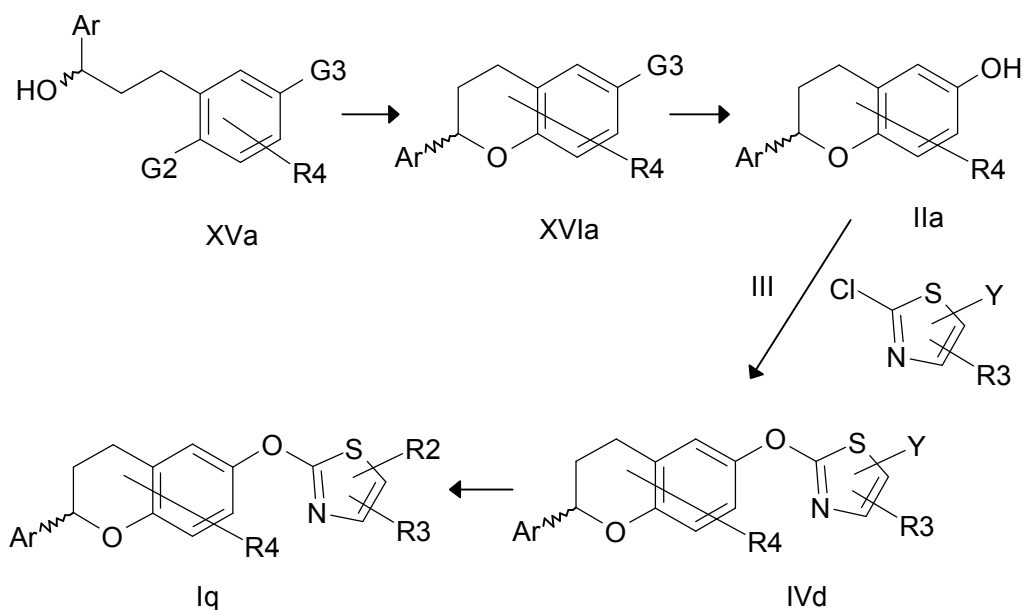


Por tanto, una realización de la presente invención está relacionada con un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,



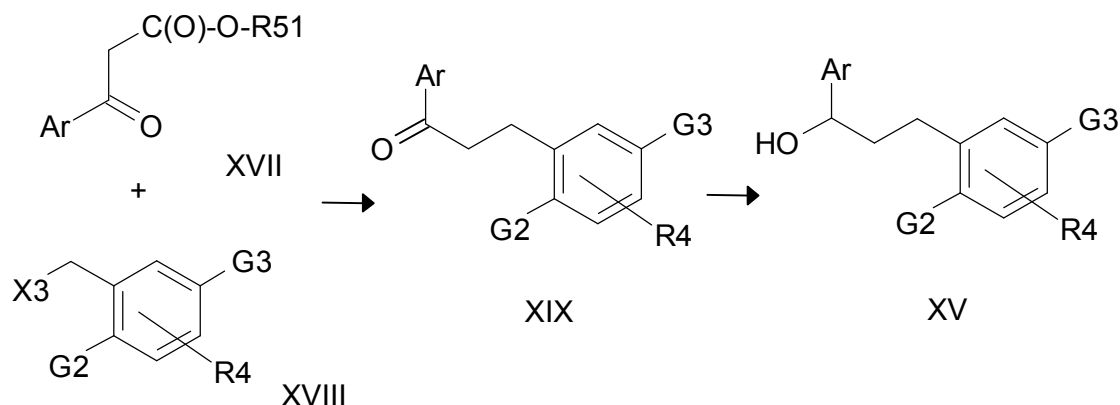
10 que comprende ciclar un compuesto de la fórmula XV para dar un compuesto de la fórmula XVI, convertir el compuesto de la fórmula XVI en un compuesto de la fórmula II, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IV, y convertir el compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula I, en donde los grupos Ar, R3 y R4 en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, XV y XVI se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final, el grupo G2 en el compuesto de la fórmula XV es un grupo hidroxilo o un grupo saliente sustituible nucleófilamente, por ejemplo, flúor, el grupo G3 en los compuestos de las fórmulas XV y XVI es bromo o alquilo-(C₁-C₄)-O-, y el grupo Y en los compuestos de las fórmulas III y IV es R₅₀-O-C(O)-, H-C(O)- o NC-, en donde R₅₀ es alquilo-(C₁-C₄).

20 Otra realización de la presente invención está relacionada con el procedimiento descrito antes, en donde el átomo de carbono quiral que porta el grupo Ar en los compuestos de las fórmulas II, IV, XV y XVI está presente, o está esencialmente presente, en configuración uniforme, tanto en la configuración R como en la configuración S, es decir, a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula Iq,



que comprende ciclar un compuesto de la fórmula XVa para dar un compuesto de la fórmula XVIa, convertir el compuesto de la fórmula XVIa en un compuesto de la fórmula IIa, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IIa con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IVd, y convertir el compuesto de la fórmula IVd en un compuesto de la fórmula Iq, en donde los grupos Ar, R2, R3 y R4 en los compuestos de las fórmulas Iq, IIa, III, IVd, XVa y XVIa se definen como en los compuestos de las fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final, el grupo G2 en el compuesto de la fórmula XVa es un grupo hidroxilo o un grupo saliente sustituible nucleófilamente, por ejemplo, flúor, el grupo G3 en los compuestos de las fórmulas XVa y XVIa es bromo o alquil-(C₁-C₄)-O-, y el grupo Y en los compuestos de las fórmulas III y IVd es R50-O-C(O)-, H-C(O)- o NC-, en donde R50 es alquilo-(C₁-C₄), en donde el átomo de carbono quiral que porta el grupo Ar en los compuestos de las fórmulas Iq, IIa, IVd, XVa y XVIa está presente, o está sustancialmente presente, en configuración uniforme, tanto en la configuración R como en la configuración S.

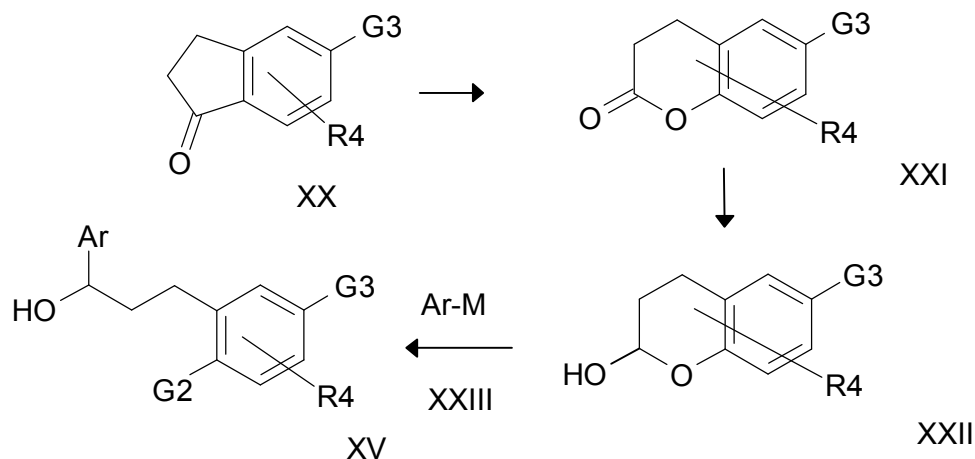
Los compuestos de la fórmula XV, incluyendo las formas estereoisoméricas de la fórmula XVa, que se emplean en la reacción de ciclación para dar los compuestos de las fórmulas XVI y XVIa descritas anteriormente, pueden obtenerse de acuerdo con, o análogamente a, diversos procedimientos que se describen en la bibliografía. Por ejemplo, un éster de ácido 3-oxo-propiónico de la fórmula XVII puede alquilarse con un haluro de bencilo de la fórmula XVIII para dar un derivado de benceno sustituido con 3-oxo-propilo de la fórmula XIX, en donde después, el grupo cetona se reduce en el grupo alcohol para dar un compuesto de la fórmula XV.



Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XVII, XVIII y XIX se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. En la preparación de compuestos de la fórmula XV de acuerdo con este procedimiento, el grupo G2 en los compuestos de las fórmulas XVIII y XIX es en particular un grupo saliente sustituible nucleófilamente, por ejemplo, flúor, y el grupo G3 en los compuestos de las fórmulas XVIII y XIX es en particular bromo. El grupo R51 en los compuestos de la fórmula XVII es alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo, metilo o etilo. El grupo X3 en los compuestos de la fórmula XVIII es un grupo saliente sustituible nucleófilamente, por ejemplo, cloro o bromo. La reacción de los compuestos de las fórmulas XVII y XVIII para dar los compuestos de la

fórmula XIX se realiza en un disolvente inerte, tal como un éter como THF, dioxano o DME en presencia de una base, tal como un alcóxido de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro sódico, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C. Por tratamiento del éster de ácido 3-oxopropiónico bencilado obtenido con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente acuoso, tal como un éter como dioxano o un ácido como ácido acético o una mezcla de disolventes a temperaturas de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C, después el resto éster se saponifica y descarboxila para dar la cetona de la fórmula XIX. Para la reducción del resto cetona en los compuestos de la fórmula XIX para dar los compuestos de la fórmula XV, pueden emplearse diversos agentes de reducción, por ejemplo, un hidruro de metal complejo, tal como borohidruro sódico o borohidruro de litio en un disolvente, tal como un éter o un alcohol. En una reacción de reducción asimétrica, empleando un agente de reducción quiral, por ejemplo, una forma enantiomérica de un hidruro de metal complejo quiral o un borano quiral, tal como un organoborano basado en alfa-pineno como B-cloro-diisopinocanfeilborano, que se abrevia comúnmente como (-)-Ipc₂BCl o (-)-DipCl, y (+)-Ipc₂BCl o (+)-DipCl, respectivamente, en un disolvente inerte, tal como un éter como THF o dioxano a temperaturas de aproximadamente -40 °C a aproximadamente 30 °C, pueden obtenerse convenientemente las formas estereoisoméricas individuales de los compuestos de la fórmula XV, es decir, compuestos de la fórmula XVa, que pueden ciclarse para dar las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula XVI, es decir, los compuestos de la fórmula XVIa, como se ha descrito anteriormente.

En otros procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula XV, una indan-1-ona de la fórmula XX se somete a un alargamiento del anillo para dar una croman-2-ona de la fórmula XXI, en donde el resto lactona puede reducirse para dar un resto aldehído que está presente en forma de el hemiacetal cíclico de la fórmula XXII y que puede hacerse reaccionar con un compuestos organometálico adecuado de la fórmula XXIII.



Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XX, XXI, XXII y XXIII se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final. En la preparación de compuestos de la fórmula XV de acuerdo con este procedimiento, el grupo G3 en los compuestos de las fórmulas XX, XXI y XXII es en particular un grupo alquil-(C₁-C₄)-O-. El grupo M en los compuestos de la fórmula XXIII es un metal o un equivalente a metal, por ejemplo, litio. La conversión del compuesto de la fórmula XX en el compuesto de la fórmula XXI puede realizarse por tratamiento con un perácido, tal como ácido 3-cloro-perbenzoico en un disolvente, tal como un hidrocarburo clorado como diclorometano a temperaturas de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C. Para la reducción del resto lactona en el compuesto de la fórmula XXI para dar el resto aldehído enmascarado en el compuesto de la fórmula XXII, puede usarse un agente de reducción de metal complejo, tal como hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente, tal como un hidrocarburo como ciclohexano o tolueno, o un hidrocarburo clorado como diclorometano o un éter como THF o dioxano, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 30 °C. Para la etapa posterior, el compuesto de la fórmula XXIII se prepara generalmente *in situ* a partir de un benceno o heterociclo aromático o benceno sustituido con halógeno o heterociclo aromático sustituido con halógeno respectivo adecuado por metalación, por ejemplo, con un compuesto de organolitio como butillitio o una amida de litio como diisopropilamida de litio o litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidato, y se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula XXII en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo como heptano o ciclohexano o un éter como THF o a mezcla de disolventes a temperaturas de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 30 °C.

Como ya se indicó, puede ser ventajoso o necesario en todas las reacciones que se realice en el curso de la preparación de los compuestos de la fórmula I la protección transitoria de los grupos funcionales o hacer que estén inicialmente presentes en la forma de grupos precursores, y después desprotegerlos o convertirlos a los grupos deseados. Estrategias de síntesis adecuadas, grupos protectores y grupos precursores que son adecuados para el caso respectivo, se conocen por el experto en la materia y pueden encontrarse en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, por ejemplo. Los ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo, por ejemplo éteres bencilicos de

compuestos hidroxilo y ésteres bencílicos de ácidos carboxílicos, de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butílicos, por ejemplo ésteres terc-butílicos de ácidos carboxílicos, de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo, por ejemplo éster y amidas de compuestos hidroxilo y compuestos amino, que pueden escindirse nuevamente por hidrólisis ácida o básica, o grupos protectores alcóxicarbonilo, por ejemplo derivados de terc-butoxicarbonilo de compuestos amino, que pueden escindirse nuevamente por tratamiento con ácido trifluoroacético. Los ejemplos de precursores que se pueden mencionar son átomos de halógeno que, pueden reemplazarse con muchos otros grupos, o grupos nitro que pueden convertirse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, en grupos amino que pueden diazotizarse y convertirse en un número más grande de grupos.

Los materiales de partida empleados en los procedimientos indicados anteriormente están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos, o análogamente a procedimientos, descritos en la bibliografía. Se describen procedimientos para la preparación de derivados de 2-cloro-tiazol de la fórmula III, por ejemplo, en los documentos US 4168380, WO 01/17995 o I. Sawhney et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990), 329-331, por ejemplo.

Como es normal y se aplica a todas las reacciones realizadas en el transcurso de la síntesis de un compuesto de la fórmula I, detalles adecuados de las condiciones aplicadas en un procedimiento de preparación específico, incluyendo el disolvente, una base o un ácido, la temperatura, el orden de adición, las proporciones molares y otros parámetros, se seleccionan habitualmente por el experto en la materia a la vista de las características de los compuestos de partida, el compuesto objetivo y las otras particularidades del caso específico. También se conoce por el experto en la materia, que no todos los procedimientos descritos en el presente documento serán adecuados de la misma manera para la preparación de todos los compuestos de la fórmula I y sus intermedios, y deben hacerse adaptaciones. En todos los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, el tratamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto se realiza de acuerdo con procedimientos habituales conocidos para el experto en la materia que incluyen, por ejemplo, inactivación de una mezcla de reacción con agua, ajuste a un cierto pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía. También para la caracterización del producto, se utilizan procedimientos convencionales, tales como RMN, IR y espectroscopía de masas.

Los compuestos de fórmula I inhiben el intercambiador de sodio y calcio (NCX), especialmente el intercambiador de sodio y calcio del subtipo 1 (NCX1), como puede demostrarse en los ensayos farmacológicos descritos a continuación y en otros ensayos farmacológicos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo en modelos animales en donde el efecto sobre la función cardíaca puede determinarse ex vivo o in vivo. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son valiosos compuestos farmacéuticos activos. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) aguda y crónica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, insuficiencia cardíaca diabética e insuficiencia cardíaca descompensada y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un dispositivo, arritmias cardíacas, incluyendo arritmias auriculares, fibrilación auricular, fibrilación auricular en pacientes con ICC, arritmias ventriculares, taquicardia ventricular, taquicardia ventricular monomorfa, taquicardia ventricular polimorfa, taquicardia de Torsade-de-pointes y arritmias ventriculares en pacientes con ICC, ictus, demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, hipertensión, isquemia, insuficiencia renal, choque, incluyendo choque hemodinámico, choque cardiogénico y choque séptico, trastornos relacionados con la edad y enfermedades que están producidas secundariamente por un daño relacionado, por ejemplo, con el NCX. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o mal funcionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o mal funcionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que debido a su historial de enfermedad son susceptibles a arritmias cardíacas o descompensación cardíaca, mediante la profilaxis o tratamiento medicinal preventivo puede prevenirse la aparición o re-aparición de arritmias o descompensación o disminuir su grado y secuelas. El tratamiento de enfermedades puede realizarse tanto en casos agudos como en casos crónicos. El tratamiento de enfermedades puede ocurrir en casos agudos y en casos crónicos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse adicionalmente en diversos trastornos con el fin de conseguir una mejoría de la perfusión del corazón, cerebro y riñones, y en general en trastornos en donde se altera la homeostasis del calcio intracelular o el NCX se activa de una manera no deseada o el médico prescribe una inhibición del NCX para mejorar la afección de los pacientes, en donde los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden emplearse en casos en donde solo se desea una cierta inhibición parcial del NCX, por ejemplo, usando una dosis baja.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar, por tanto, en animales, en particular en mamíferos específicamente en seres humanos, como producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en una dosis eficaz para el uso

deseado y un transportador farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos, o no peligrosos, y opcionalmente, uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos. También son un objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un antiarrítmico. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, que incluye el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, ictus, demencia, hipertensión, isquemia cardíaca, insuficiencia renal, choque, trastornos o enfermedades relacionados con la edad ocasionados secundariamente por un daño relacionado con el NCX, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente. Un objeto de la presente invención es también el uso de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, que incluye el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, ictus, demencia, hipertensión, isquemia cardíaca, insuficiencia renal, choque, trastornos o enfermedades relacionadas con la edad ocasionados secundariamente por un daño relacionado con el NCX, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente. En estos tratamientos, se administra a un ser humano o a un animal que lo necesite, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden, pueden administrarse por vía enteral, por ejemplo mediante administración oral o rectal, por vía parenteral, por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, o por otro tipo de administración tal como tópica, percutánea, transcutánea, nasal, administración faríngea o inhalativa, dependiendo la forma de administración preferida de las indicaciones del caso concreto. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de un compuesto o compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y una cantidad de ingrediente activo de la fórmula I y/o su sal farmacéuticamente aceptable, que en general es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g, en particular de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, por unidad de dosis. Dependiendo de la clase de la composición farmacéutica y otras características del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos puede realizarse de una manera de por sí conocida y con la que un experto en la materia está familiarizado. Para ello, Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se mezclan junto con uno o más vehículos y/o excipientes sólidos o líquidos, si se desea también en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos, y transformarlos en una forma adecuada para la dosificación y administración, que luego puede usarse en medicina humana o veterinaria.

Como vehículos, que también pueden considerarse como diluyentes o disolventes o agentes formadores de volumen, y excipiente pueden usarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen de una manera no deseada con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de tipos de excipientes, o aditivos, que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, pueden mencionarse lubricantes, conservantes, formadores de gel, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, emulsificantes, dispersantes, antiespumantes, sales, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y antioxidantes. Son ejemplos de vehículos y excipientes el agua, suero fisiológico, aceites vegetales tales como aceite de girasol, aceites animales, tales como aceite de hígado de pescado, ceras, alcoholes tales como el etanol, isopropanol, 2-propanodiol, glicerol, polioles, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, celulosa, carbohidratos tales como glucosa, lactosa o almidón como almidón de maíz, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido esteárico y sus sales tales como estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua o solución salina con uno o más disolventes orgánicos tales como mezclas de agua con alcoholes.

Para uso oral y rectal, pueden usarse formas farmacéuticas, tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones, incluyendo soluciones oleaginosas, alcohólicas o acuosas, o gotas, además de suspensiones o emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo, por inyección o infusión pueden emplearse formas farmacéuticas tales como soluciones, por ejemplo soluciones acuosas. Para uso tópico pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, soluciones y polvos. Las formulaciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, aerosoles y pulverizadores, pueden comprender soluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua o una mezcla de dichos disolventes. La formulación también puede comprender otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes y un gas propulsor. Tal forma farmacéutica normalmente comprende el ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, en particular de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3% en peso.

Como de costumbre, la dosificación de los compuestos de la fórmula I y la frecuencia de administración dependen de las circunstancias del caso concreto y la ajusta el médico según las normas y procedimientos habituales. Esto

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

Además de como un compuesto farmacéutico activo en medicina humana y veterinaria, los compuestos de la fórmula I también pueden emplearse como una ayuda en investigaciones bioquímicas o como una herramienta científica con fines de diagnóstico, por ejemplo, en diagnósticos in vitro de muestras biológicas, si se desea una inhibición del NCX. Los compuestos de fórmula I y sus sales también se pueden usar como productos intermedios para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

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

Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización por MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se especifique algo diferente, los espectros de ¹H RMN se registraron a 500 MHz en DMSO-D₆ como el disolvente a 298 K. En la caracterización RMN, se exponen el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doble de dobletes, t: triplete, m: multiplete; a: ancho) de los picos según lo determinado en las impresiones. En la caracterización por MS, en general, el número másico (m/z) del pico del ion molecular [M], por ejemplo, [M⁺], o de un ión relacionado, tal como el ion [M+1], por ejemplo, [(M+1)⁺], es decir, el ion molecular protonado [(M+H)⁺] ([MH⁺]), o el ion [M-1], por ejemplo, [(M-1)⁻], es decir, el ion molecular desprotonado [(M-H)⁻], que se formó dependiendo del procedimiento de ionización utilizado, se da. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ESI⁺). La longitud de onda UV para detección HPLC fue generalmente 220 nm. Los detalles de los métodos LC/MS empleados son los siguientes: "ACN" significa acetonitrilo, "TFA" significa ácido trifluoroacético, y "FA" significa "ácido fórmico".

Método A

Columna: Waters XBridge C18, 3,5 μm, 3 x 100 mm; temperatura: 55 °C; eluyente A: agua + 0,05% de TFA (ácido trifluoroacético); eluyente B: ACN (acetonitrilo) + 0,05% de TFA; caudal: 1 ml/min; gradiente: del 5% de B al 95% de B en 5 min.

Método B

Columna: WatersXBridge C18, 2,5 μm, 4,6 x 50 mm ; temperatura: 50 °C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; caudal: 1,7 ml/min; gradiente: 5% de B durante 0,2 min, después a 95% de B en 2,2 min, después 95% de B durante 1,1 min, después a 5% de B en 0,1 min, después 5% de B durante 0,9 min.

Método C

Columna: Atlantis T3 C18, 3 μm, 3 x 100 mm; temperatura: 55 °C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; caudal: 1 ml/min; gradiente: del 5 de B al 95% de B en 5 min.

Método D

Columna: ACQUITY BEH C18, 1,7 μm - 2,1 x 50 mm; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,035%; caudal: 1,0 ml/min.; gradiente: del 2% de B al 100% de B en 1,6 min, después 100% de B durante 0,5 min, después al 2% de B en 0,4 min, después 2% de B durante 0,5 min.

Método E

Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 1,6 μm, 2 x 50 mm; temperatura: 50 °C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; caudal: 2,0 ml/min; gradiente: 2% de B durante 0,2 min, después a 98% de

ES 2 578 184 T3

B en 2,2 min, después 98% de B durante 0,8 min, después a 2% de B en 0,1 min, después 2% de B durante 0,7 min.

Método F

5 Columna: Kromasil C18, 3,5 μm , 2 x 50 mm; temperatura: 40 °C; eluyente A: solución acuosa 5 mM de acetato amónico + 3% de ACN; eluyente B: ACN; caudal: 0,8 ml/min; gradiente: del 0% de B al 100% de B en 5,5 min, 100% de B durante 1,5 min, después al 0% de B en 0,1 min, después 0% de B durante 2,9 min.

Método G

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 4 μM , 2,1 x 33 mm; temperatura: temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; caudal: 1 ml/min; gradiente: 2% de B durante 1,0 min, después al 95% de B en 4 min, después 95% de B durante 1,25 min.

10 Método H

Columna: Waters UPLC BEH C18, 1,7 μm , 2,1 x 50 mm; temperatura: 55 °C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; caudal: 0,9 ml/min; gradiente: del 5% de B al 95% de B en 1,1 min, después 95% de B durante 0,6 min, después al 5% de B en 0,1 min, después 5% de B durante 0,2 min.

Método I

15 Columna: Waters BEH C18, 1,7 μm , 2,1 x 50 mm; temperatura: 50 °C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,1%; caudal: 0,8 ml/min; gradiente: del 5% de B al 6% de B en 0,05 min, después al 100% de B en 2,45 min.

Método J

20 Columna: Waters XBridge C18, 2,5 μm , 4,6 x 50 mm; temperatura: 45 °C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,1%; caudal: 1,3 ml/min; gradiente: del 3% de B al 60% de B en 3,5 min, después al 98% de B en 0,5 min, después 98% de B durante 1 min, después al 3% de B en 0,2 min, después 3% de B durante 1,3 min.

Método K

25 Columna: Waters UPLC BEH C18 2, 1,7 μm , 1 x 50 mm; temperatura: 55 °C; eluyente A: agua + FA al 0,05%; eluyente B: ACN + AF al 0,035%; caudal: 0,9 ml/min; gradiente: del 5% de B al 95% de B en 1,1 min, después 95% de B durante 0,6 min, después al 5% de B en 0,1 min, después 5% de B durante 0,2 min.

Método L

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 4 μM , 2,1 x 33 mm; temperatura: temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; caudal: 1 ml/min; eluyente B: metanol + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de B durante 1 min, después al 95% de B en 4 min, después 95% de B durante 1,25 min.

30 Método M

Columna: ACQUITY BEH C18, 1,7 μm - 2,1 x 50 mm; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua + FA al 0,05%; eluyente B: ACN + AF al 0,035%; caudal: 1,0 ml/min.; gradiente: del 2% de B al 100% de B en 1,6 min, después 100% de B durante 0,5 min, después al 2% de B en 0,4 min, después 2% de B durante 0,5 min.

Método N

35 Columna: Waters UPLC BEH C18, 1,7 μm , 2,1 x 50 mm; temperatura: 55 °C; eluyente A: agua + FA al 0,05%; eluyente B: ACN + AF al 0,035%; caudal: 0,9 ml/min; gradiente: del 5% de B al 95% de B en 1,1 min, después 95% de B durante 0,6 min, después al 5% de B en 0,2 min; después 5% de B durante 0,1 min.

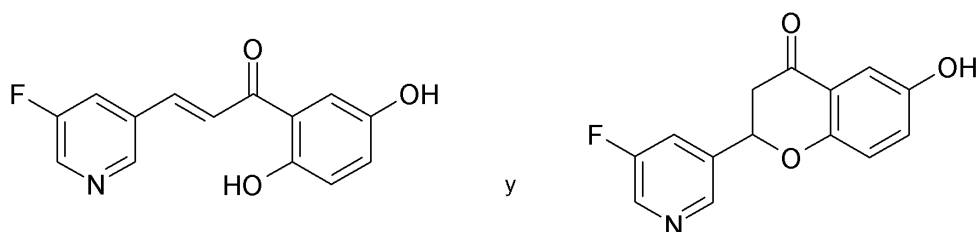
Método O:

40 Columna: Waters BEH Shield RP18, 1,7. μm , 2,1 x 50 mm; temperatura: 50 °C; eluyente A: agua + 0,1% de FA; eluyente B: ACN + 0,1% de FA; caudal: 0,8 ml/min; gradiente: del 5% de B al 6% de B en 0,05 min, después al 100% de B en 2,45 min.

Ejemplos de síntesis ejemplares

Ejemplo A

(E)-1-(2,5-Dihidroxi-fenil)-3-(5-fluoro-piridin-3-il)-propenona y 2-(5-fluoro-piridin-3-il)-6-hidroxi-croman-4-ona



Se suspendieron 2,5-dihidroxi-acetofenona (3,4 g, 22,4 mmol), 5-fluoro-piridin-3-carbaldehído (3,1 g, 24,6 mmol, 1,1 equiv.) y acetato amónico (2,2 g, 29,1 mmol, 1,3 equiv.) en ácido acético (100%, 70 ml) y se calentaron la reflujo durante 8 h. La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente. El volumen de la suspensión resultante se redujo a la mitad del volumen a presión reducida. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó con precaución usando carbonato sódico. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y el precipitado restante se filtró. Se obtuvo (E)-1-(2,5-dihidroxi-fenil)-3-(5-fluoro-piridin-3-il)-propenona sólida (2,4 g, 42%) en forma de un sólido de color parduzco y se usó en la reacción de ciclación sin purificación adicional. La solución acuosa restante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido resultante se procesó con un poco de diclorometano. Se obtuvo 2-(5-fluoro-piridin-3-il)-6-hidroxi-croman-4-ona en forma de un sólido de color pardo (2,3 g, 39%) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se suspendió (E)-1-(2,5-dihidroxi-fenil)-3-(5-fluoro-piridin-3-il)-propenona (2,4 g, 9,3 mmol) en metanol (55 ml) y se añadieron fluoruro potásico (2,7 g, 46,3 mmol, 5 equiv.) y diisopropiletilamina (1,2 g, 9,3 mmol, 1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h y después se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en agua y se lavó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido resultante se procesó con un poco de diclorometano. Se obtuvo 2-(5-fluoro-piridin-3-il)-6-hidroxi-croman-4-ona en forma de un sólido de color pardo (2,1 g, 88%) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron las siguientes cromanonas:

2-(6-cloro-piridin-3-il)-6-hidroxi-croman-4-ona

6-hidroxi-2-(6-metil-piridin-3-il)-croman-4-ona

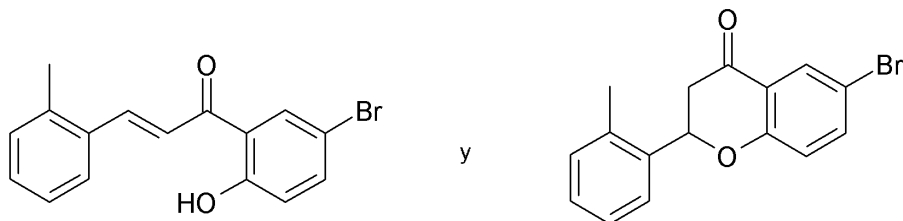
6-hidroxi-3-metil-2-fenil-croman-4-ona

2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-6-hidroxi-croman-4-ona

6-hidroxi-3-metil-2-fenil-croman-4-ona

Ejemplo B

(E)-1-(5-Bromo-2-hidroxi-fenil)-3-o-tolil-propenona y 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ona



A una solución de o-tolilaldehído (4,1 g, 33,7 mmol, 1,1 equiv.) y 5-bromo-2-hidroxi-acetofenona (6,9 g, 32,1 mmol) a temperatura ambiente en etanol (100 ml) se le añadió hidróxido potásico en polvo (5,2 g, 93 mmol, 5 equiv.) y la suspensión se agitó a 50 °C durante 3 h mientras se formaba una solución de color rojo. La solución se dejó alcanzar temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla acuosa se ajustó a pH < 7 usando ácido clorhídrico acuoso. La suspensión de color amarillo resultante se agitó hasta que se formó un sólido de color amarillo y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. La (E)-1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-3-o-tolil-propenona de color amarillo (9,6 g, 94%) se usó en la reacción de ciclación sin purificación adicional.

A una solución de (E)-1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-3-o-tolil-propenona (9,6 g, 30,3 mmol) en etanol (130 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La solución se calentó a reflujo durante 5 h. Después, la solución se

enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ona resultante de color rojo (9,5 g, 100%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron las siguientes cromanonas:

2-(3-fluoro-fenil)-6-hidroxi-croman-4-ona

5 6-bromo-2-(3-isopropoxi-fenil)-croman-4-ona

6-bromo-2-(2-etil-fenil)-croman-4-ona

6-hidroxi-2-tiofen-3-il-croman-4-ona

2-(2,5-difluoro-fenil)-6-hidroxi-croman-4-ona

6-bromo-2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-4-ona

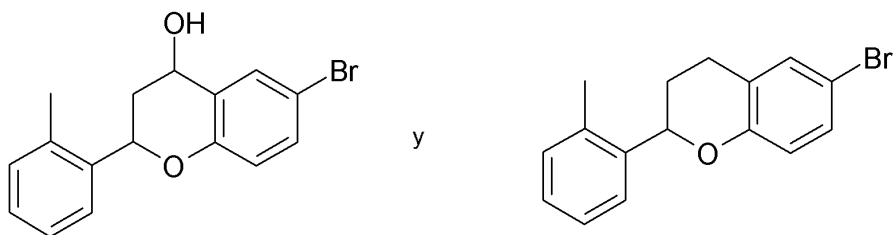
10 6-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-fenil)-croman-4-ona

6-bromo-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-4-ona

6-hidroxi-2-piridin-3-il-croman-4-ona

Ejemplo C

6-Bromo-2-o-tolil-croman-4-ol y 6-bromo-2-o-tolil-cromano



15

A una solución de 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ona (11,0 g, 34,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una solución de aducto de borano tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 86,7 ml, 2,5 equiv.). La solución se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con precaución a una mezcla de agua enfriada con hielo y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas acuosas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ol en forma de un aceite de color amarillo (11,1 g, 100%) y se usó en la reducción para dar el cromano sin purificación adicional.

20

A una solución de 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ol (11,9 g, 37,3 mmol) en diclorometano (130 ml) a 0 °C se le añadieron trietilsilano (29,6 g, 255 mmol, 6,8 equiv.) y ácido trifluoroacético (75 ml, 27 equiv.) y las capas acuosas combinadas se lavaron durante 2,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se separó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas acuosas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron con sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/heptano, gradiente). Se obtuvo 6-bromo-2-o-tolil-cromano en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,10 g, 63%).

30

De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron los siguientes derivados de cromano:

2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-ol

6-bromo-2-(3-isopropoxi-fenil)-cromano

6-bromo-2-(2-etil-fenil)-cromano

35 2-(6-metil-piridin-3-il)-croman-6-ol

2-(2,5-difluoro-fenil)-croman-6-ol

6-bromo-2-(2,6-dimetil-fenil)-cromano

6-bromo-2-(4-metanosulfonil-fenil)-cromano

6-bromo-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-cromano

2-(6-cloro-piridin-3-il)-croman-6-ol

2-piridin-3-il-croman-6-ol

2-tiofen-3-il-croman-6-ol

5 2-(5-fluoro-piridin-3-il)-croman-6-ol

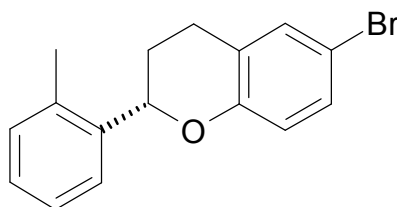
7-metil-2-o-tolil-croman-6-ol

2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-ol

3-metil-2-fenil-croman-6-ol

Ejemplo D

10 (S)-6-Bromo-2-o-tolil-cromano



a) 3-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ona

Se suspendieron hidruro sódico (60% en aceite, 2,1 g, 52 mmol) y 3-oxo-3-o-tolilpropanoato de metilo (10 g, 52 mmol) en tetrahidrofurano y se añadió 4-bromo-2-(bromometil)-1-fluoro-benceno (15,3 g, 57 mmol). Después de la conversión completa, la mezcla se inactivó con hielo y una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con n-heptano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El aceite de color amarillo obtenido se disolvió en 25 ml de ácido acético, 25 ml de ácido clorhídrico concentraron y 20 ml de 1,4-dioxano y se calentó a reflujo durante 4 h hasta que el análisis LC/MS mostró la consumición completa del material de partida. Después, se añadieron 50 ml de agua y 100 ml de terc-butil metil éter y el producto se extrajo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar 11,2 g de 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ona en forma de un aceite incoloro.

25 b) (S)-3-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ol

Se diluyó 1 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ona (14 g, 43,6 mmol) con 20 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió gota a gota a una solución de (-)-B-cloro-diisopinocamfenil-borano ((-)-DipCl, 27,96 g, 87,2 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano seco mientras se mantenía la temperatura entre -30 °C y -25 °C. Después de 6 h, la LC/MS mostró la conversión completa del material de partida. La mezcla fría se inactivó con 10 ml de metanol y 10 g de hidrogenocarbonato sódico y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y el aceite de color amarillo obtenido se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 45 g de un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar 11,2 g de (S)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

Proporción de enantiómeros (HPLC; Columna: Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm; eluyente heptano/acetato de etilo/metanol 20:1:1): (S):(R) = 99,4:0,6

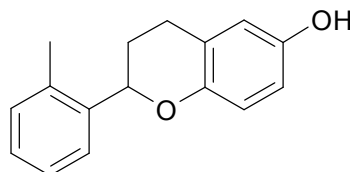
c) (S)-6-Bromo-2-o-tolil-cromano

Se disolvió 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ol (10,5 g) en 10 ml de N-metilpirrolidin-2-ona seca y la solución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (60% en aceite, 1,56 g, 39 mmol) en 20 ml de N-metilpirrolidin-2-ona seca a 60 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 60 °C para alcanzar la consumición completa del material de partida después de 12 h. Después, la mezcla se inactivó en hielo y una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con n-heptano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 12 g de un aceite transparente. Este aceite se purificó por cromatografía en

columna (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar 7,7 g de (S)-6-bromo-2-o-tolil-cromano en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo E

2-o-Tolil-croman-6-ol



5

A una solución de 6-bromo-2-o-tolil-cromano (1 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a -78 °C se le añadió lentamente n-butillitio (2,2 M en ciclohexano, 1,8 ml, 1,2 equiv.) y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 30 min. Se añadió boato de triisopropilo (1,9 g, 2,3 ml, 9,9 mmol, 3 equiv.) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 h. La solución fría se vertió en una solución de etanol (1,1 ml), agua (3,0 ml) e hidróxido sódico acuoso (8 M, 1,6 ml). A esta solución se le añadió lentamente peróxido de hidrógeno (acuoso 35%, 0,9 ml, 3,1 equiv.) mientras se mantenía la temperatura < 30 °C. Se continuó agitando a temperatura también durante 15 min, la suspensión de enfrió a 0 °C y se ajustó a pH < 7 usando ácido clorhídrico acuoso. A la solución resultante se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito sódico (4 ml) y la capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/heptano, gradiente). Se obtuvo 2-o-tolil-croman-6-ol en forma de un sólido de color amarillo pálido (480 mg, 60%).

10

15

De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron los siguientes cromanoles:

2-(3-isopropoxi-fenil)-croman-6-ol

2-(2-etil-fenil)-croman-6-ol

20

(S)-2-o-tolil-croman-6-ol

2-(4-metanosulfonil-fenil)-croman-6-ol

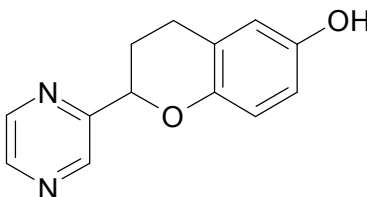
2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-ol

2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-ol

Ejemplo F

25

2-pirazin-2-il-croman-6-ol



a) 6-metoxi-croman-2-ona

A una solución de 5-metoxi-indan-1-ona (4,2 g, 25,9 mmol) en 240 ml de diclorometano enfriada en un baño de hielo se le añadió hidrogenocarbonato sódico (4,35 g, 51,8 mmol). Se añadió en porciones ácido 3-cloro-perbenzoico (11,61 g, 51,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo 6-metoxi-croman-2-ona (3,68 g, 80%) en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional.

30

35

b) 6-metoxi-croman-2-ol

Una solución de 6-metoxi-croman-2-ona (3,66 g, 20,53 mmol) en 300 ml de diclorometano se enfrió a -70 °C y se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio (40 ml de una solución 1 M en tolueno, 40 mmol). La solución se agitó a -70 °C durante 2 h y después se añadió acetato de etilo (10 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadieron gota a gota 200 ml de una solución saturada de sal de Rochelle y la mezcla se calentó a

temperatura ambiente. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h y después se decantó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar 2,90 g de cristales de color blanco (78%).

5 c) 2-(3-hidroxi-3-pirazin-2-il-propil)-4-metoxi-fenol

Una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (8,5 ml, 50,4 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfrió a -30 °C, se añadió gota a gota n-butilitio (20 ml de una solución 2,5 M en hexano, 50 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Después de enfriar a -70 °C, se añadió gota a gota una solución de pirazina (4,0 g, 49,9 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de 10 min a -70 °C, se añadió 6-metoxi-croman-2-ol (1,8 g, 10,0 mmol) y se continuó agitando a -70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de agua y se añadió ácido clorhídrico hasta que se alcanzó pH 5-6. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. El aceite en bruto de color naranja obtenido (960 mg) se usó sin purificación adicional.

d) 2-(6-metoxi-croman-2-il)-pirazina

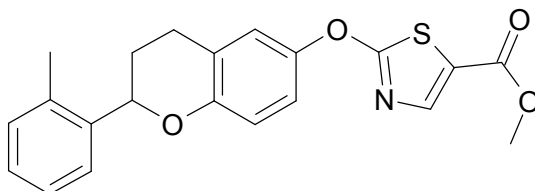
15 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,87 ml, 5,53 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 2-(3-hidroxi-3-pirazin-2-il-propil)-4-metoxi-fenol (960 mg, 3,69 mmol) y trifenilfosfina (1,45 g, 5,53 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a 20 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano). Se obtuvo 2-(6-metoxi-croman-2-il)-pirazina en forma de cristales de color blanco (665 mg, 74%).

20 e) 2-pirazin-2-il-croman-6-ol

Una solución de 2-(6-metoxi-croman-2-il)-pirazina (663 mg, 2,74 mmol) en 50 ml de diclorometano anhidro se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (9,6 ml de una solución 1 M en diclorometano, 9,6 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió 1 ml de una solución de tribromuro de boro y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición lenta de agua y después de 10 min, se neutralizó mediante la adición de una solución de hidrogenocarbonato sódico. Después de decantación y extracción con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Después de cromatografía sobre gel de sílice (metanol en diclorometano), se obtuvo 2-pirazin-2-il-croman-6-ol en forma de un polvo de color amarillo (625 mg, 100%).

Ejemplo G

30 Éster metílico del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,



Una suspensión de 2-o-tolil-croman-6-ol (2,5 g, 10,4 mmol), 2-cloro-tiazol-5-carboxilato de metilo (1,9 g, 10,6 mmol, 1,02 equiv.) y carbonato potásico (1,9 g, 1,3 equiv.) en dimetilformamida (30 ml) se agitó a 50 °C durante 10 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas acuosas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/heptano, gradiente). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,87 g, 98%).

De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron los siguientes derivados de 2-(croman-6-iloxi)-tiazol:

40 Éster metílico del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonitrilo

Éster metílico del ácido 4-metil-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbaldehído

45 Éster metílico del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carbonitrilo

Éster metílico del ácido 2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

5 Éster metílico del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

Éster metílico del ácido 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-[2-(2-etil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

10 Éster metílico del ácido 2-(2-tiofen-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-(2-pirazin-2-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-[2-(6-metil-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

15 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonitrilo

Éster metílico del ácido 2-[2-(3-isopropoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-4-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

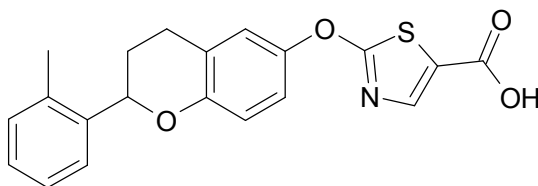
Éster metílico del ácido 2-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

20 Éster metílico del ácido 2-(7-metil-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 2-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ejemplo H

Ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,



25 A una solución de éster metílico del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico (300 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 ml) y metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de hidróxido de litio (18,9 mg, 1,0 equiv.) en agua (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua y se liofilizó. La sal de litio del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-

30 carboxílico de color blanco obtenido (100% de rendimiento) se usó en la formación de amidas del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico sin purificación adicional. Para la preparación del ácido libre, la sal de litio en bruto se disolvió en agua y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso. La suspensión resultante se filtró y el precipitado se lavó con agua. El ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico obtenido se secó a presión reducida. Éste puede usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional como se ha descrito para la sal de litio.

35 De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron los siguientes ácido 2-(croman-6-iloxi)-tiazolcarboxílicos en la forma del ácido libre o su sal de litio:

Ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ácido 4-cloro-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ácido 4-metil-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

5 Ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

Ácido 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

10 Ácido 2-[2-(2-etil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-(2-tiofen-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-[2-(2,6-Dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-(2-pirazin-2-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

15 Ácido 2-[2-(3-Isopropoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-4-carboxílico

Ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

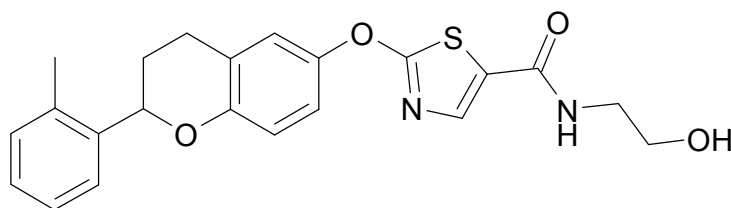
Ácido 2-[2-(2-Fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico

Ácido 2-(7-Metil-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

20 Ácido 2-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico

Ejemplo J

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

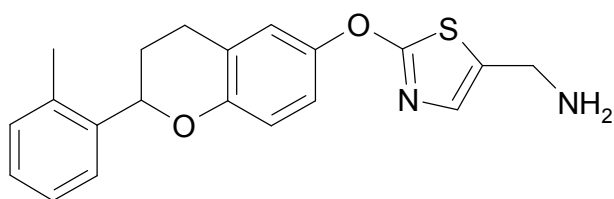


25 A una solución de sal de litio del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,27 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (72 mg, 0,38 mmol, 1,4 equiv.), 1-hidroxi-benzotriazol (51 mg, 0,38 mmol, 1,4 equiv.) y N-metilmorfolina (68 mg, 0,67 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió etanolamina (25 mg, 0,40 mmol, 1,5 equiv.) y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y la capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución diluida de carbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en

30 bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/metanol). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (43 mg, 39%).

Ejemplo K

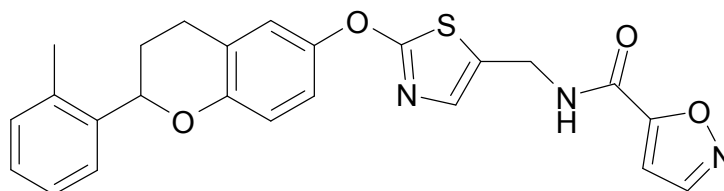
[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]amina



5 A una solución de 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonitrilo (2,3 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió una suspensión acuosa de níquel Raney (aproximadamente 500 mg) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno (presión atmosférica) durante 1 h (control por TLC) a 45 °C. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite y la torta de filtra se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/metanol). Se obtuvo [2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]amina en forma de un aceite de color amarillo pálido (834 mg, 36%).

Ejemplo L

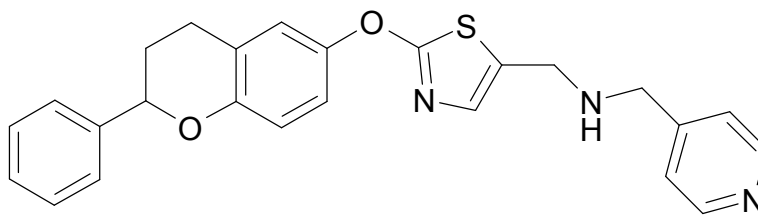
10 [2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



15 A una solución de [2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]amina (150 mg, 0,43 mmol) en DMF (2 ml), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (114 mg, 0,60 mmol, 1,4 equiv.), se le añadieron 1-hidroxi-benzotriazol (81 mg, 0,60 mmol, 1,4 equiv.), N-metilmorfolina (107 mg, 1,07 mmol, 2,5 equiv.) y ácido isoxazol-5-carboxílico (72 mg, 0,64 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 16 h, después se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución diluida de carbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/metanol). Se obtuvo [2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico (112 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo M

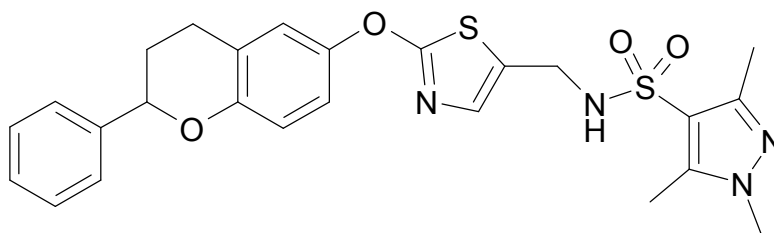
[2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina



25 A una suspensión de 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbaldehído (54 mg, 0,13 mmol) y piridin-4-il-metilamina (17 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (0,5 ml) a 0 °C se le añadió cianoborohidruro sódico (unido polimérico, 2,19 mM/g, 137 mg, 0,30 mmol, 2,3 equiv.) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo restante se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo (+ ácido trifluoroacético 0,1%)) para dar 30 mg (42%) de [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

Ejemplo N

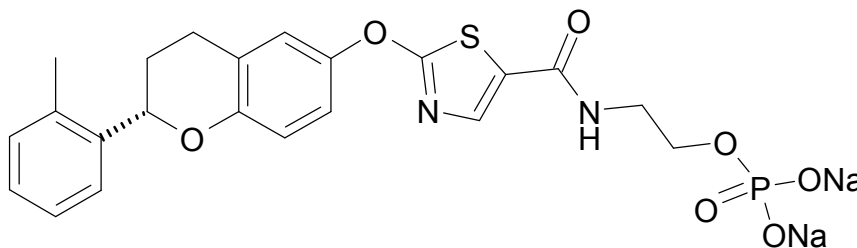
[2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico



Se cargaron 33 mg de cloruro del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,16 mmol, 1,2 equiv.) en un tubo de reacción y se disolvieron en tetrahidrofurano seco (1 ml). Se añadieron 44 mg de [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]amina (0,13 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) y 30 mg de trietilamina (0,3 mmol, 2,3 equiv.), el tubo se enjuagó con argón, se cerró con un tapón de rosca y se agitó durante una noche a 40 °C. Se añadieron 0,008 ml de tris-(2-aminoetil)amina en 0,5 ml de tetrahidrofurano, la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se disolvió en 2 ml de una mezcla de dimetilformamida/ácido trifluoroacético (19:1), se filtró y se sometió a purificación con HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo (+ 0,1% de ácido trifluoroacético)). Se obtuvo [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 63%).

Ejemplo O

Sal sódica de mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico,



a) 2-[[2-((S)-2-o-Tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil éster de dibencil éster del ácido fosfórico

A una suspensión de (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico (1 g, 2,44 mmol) y tetrazol (222 mg, 3,17 mmol, 1,3 equiv.) en diclorometano (14 ml) y acetonitrilo (14 ml) a 0 °C, se le añadió dibencil-N,N-diisopropilfosforamidita (1,01 g, 2,92 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 70 min. A la solución resultante se le añadió en una porción ácido 3-cloro-perbenzoico (65%, 776 mg, 2,92 mmol, 1,2 equiv.) y se continuó agitando vigorosamente a 0 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y posteriormente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo). Se obtuvo 2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil éster de dibencil éster del ácido fosfórico en forma de un aceite incoloro (1,30 g, 80%).

b) Sal sódica de mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico

Se disolvió 2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil éster de dibencil éster del ácido fosfórico (1,3 g, 1,95 mmol) en metanol (40 ml) y se añadió paladio sobre carbono (10% de Pd, 54% de agua, 1,3 g). La suspensión se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y la torta de filtro se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto en bruto resultante se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo (+ 0,1% de ácido trifluoroacético)). El mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico obtenido se suspendió en agua y se convirtió en la sal disódica mediante la adición de 2 equivalentes de una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico. La solución acuosa obtenida se liofilizó para dar sal disódica de mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico en forma de un sólido de color blanco (460 mg, 44%).

De una manera análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos sintéticos, se prepararon los compuestos ejemplares de la fórmula I enumerados en la Tabla 1. En la Tabla 1, "N° Ej." significa el número del compuesto ejemplar; "LC/MS" significa el método de LC/MS descrito anteriormente que se usó en la caracterización por HPLC y MS del compuesto del ejemplo; "MS" significa el número másico (en uma) del pico del ión molecular o ión relacionado, tal como M+1 en el espectro de masas, en el caso de una sal del compuesto precursor, es decir, el ácido o base libre; "Rt" significa el tiempo de retención de HPLC (en minutos); y "NCX1 inv Cl₅₀" significa el valor de Cl₅₀ para la inhibición de NCX1 determinado de manera inversa en el ensayo de inhibición de entrada de flujo de Ca²⁺ en células (modo inverso) que se describen más adelante (en µM (micromol/litro)).

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula I

| Ej. Nº | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 1 | (1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | A | 461 | 4,97 | 0,3 |
| 2 | (6,7-Dihidro-5H-pirrol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | B | 474,21 | 2,15 | 0,3 |
| 3 | (2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 461,29 | 5,02 | 0,4 |
| 4 | (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | B | 444,17 | 2,11 | 0,3 |
| 5 | (2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | B | 447,17 | 2,4 | 0,4 |
| 6 | (1-Piridin-4-il-etil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 458,27 | 4,02 | 0,4 |
| 7 | [2-(4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | B | 478,14 | 2,29 | 0,3 |
| 8 | [1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 475,23 | 4,9 | 0,8 |
| 9 | (2-Metil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | B | 458,18 | 2,13 | 0,8 |
| 10 | (2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | B | 474,14 | 2,38 | 0,6 |
| 11 | (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | 459 | 1,13 | 0,4 |
| 12 | (2-Amino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | D | 477 | 1,14 | 0,2 |
| 13 | Hidrocloruro de (1-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | D | 476 | 1,14 | 0,3 |
| 14 | (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 461,33 | 4,75 | 0,3 |
| 15 | Hidrocloruro de N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-nicotinamida | D | 444 | 1,16 | 0,1 |
| 16 | Hidrocloruro de N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-2-piridin-3-il-acetamida | D | 458 | 1,08 | 0,1 |
| 17 | Hidrocloruro del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico ([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-amida | D | 502 | 1,2 | 0,2 |

| Ej. Nº | Nombre del compuesto | LC/ MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-----------|--------|------|-----------------------------|
| 18 | Hidrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | D | 462 | 1,13 | 0,2 |
| 19 | Hidrocloruro de N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-2-piridin-2-il-acetamida | D | 458 | 1,09 | 0,1 |
| 20 | Hidrocloruro de (6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | D | 492 | 1,15 | 0,2 |
| 21 | (2-Metil-pirimidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 459,69 | 4,64 | 0,1 |
| 22 | [(S)-1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 502,15 | 1,86 | 0,4 |
| 23 | [1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 475,17 | 1,73 | 0,8 |
| 24 | (isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 434,12 | 1,77 | 0,1 |
| 25 | (2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 513,17 | 1,6 | 0,4 |
| 26 | metil-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 527,21 | 1,61 | 0,3 |
| 27 | [(R)-1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 502,17 | 1,86 | 0,3 |
| 28 | (2-morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 529,19 | 1,57 | 0,2 |
| 29 | (2-Dimetilaminopiridin-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | E | 487,17 | 1,57 | 0,1 |
| 30 | Hidrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico | F | 512 | 1,21 | 0,3 |
| 31 | [1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 475,31 | 3,15 | 1,0 |
| 32 | (pirimidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 445,27 | 3,4 | 0,6 |
| 33 | (4,6-dimetil-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 473,26 | 3,54 | 0,2 |
| 34 | [2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 476,27 | 3,82 | 0,2 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 35 | [(1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 484,27 | 3,27 | 0,6 |
| 36 | (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | 444 | 1,12 | 0,1 |
| 37 | (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-((R)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 444,35 | 3,89 | 0,2 |
| 38 | [3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-propil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 490,26 | 3,95 | 0,3 |
| 39 | (2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 478,21 | 3,89 | 0,3 |
| 40 | (2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 478,2 | 1,29 | 0,4 |
| 41 | (imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | G | 483,25 | 3,05 | 5,0 |
| 42 | (2-Hidroxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 460,19 | 1,18 | 0,2 |
| 43 | Hidrocloruro de N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-2-piridin-4-il-acetamida | D | 458 | 1,08 | 0,3 |
| 44 | Hidrocloruro de N-{2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-ilmetil}-nicotinamida | D | 462 | 1,17 | 0,2 |
| 45 | Hidrocloruro de N-{2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-ilmetil}-2-piridin-3-il-acetamida | D | 476 | 1,1 | 0,1 |
| 46 | Hidrocloruro de N-{2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-ilmetil}-2-piridin-4-il-acetamida | D | 476 | 1,1 | 0,2 |
| 47 | Hidrocloruro de [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico | D | 480 | 1,31 | 0,1 |
| 48 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico | C | 434,67 | 5 | 0,1 |
| 49 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | F | 452 | 4,62 | 0,1 |
| 50 | Hidrocloruro de [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-sulfónico | D | 1,3 | 483 | 0,2 |
| 51 | (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | D | 479 | 1,28 | 0,2 |
| 52 | [(S)-1-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | L | 504,13 | 4,75 | 0,4 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/ MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|--|-----------|--------|------|-----------------------------|
| 53 | [(S)-1-(4-isopropil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | L | 506,13 | 4,77 | 0,7 |
| 54 | ((S)-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | L | 464,1 | 4,47 | 0,2 |
| 55 | Hidrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(5-cloro-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | I | 478 | 1,31 | 1,2 |
| 56 | Hidrocloruro de (2-metil-pirimidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | D | 477 | 1,28 | 0,2 |
| 57 | C-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metilamina | C | | | 0,1 |
| 58 | Hidrocloruro de (isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | I | 435 | 0,97 | 0,6 |
| 59 | Hidrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 458,31 | 3,99 | 0,1 |
| 60 | Hidrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-tiofen-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | I | 450 | 1,15 | 0,1 |
| 61 | Hidrocloruro de (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | 458 | 1,11 | 0,2 |
| 62 | (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | 461 | 1,29 | 0,3 |
| 63 | (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amida del ácido 2-((R)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | 461 | 1,29 | 0,6 |
| 64 | 6-Metil-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-nicotinamida | H | 458,42 | 1,27 | 1,3 |
| 65 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico | H | 462,41 | 1,33 | 0,2 |
| 66 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico | H | 461,44 | 1,33 | 0,6 |
| 67 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico | H | 475,45 | 1,29 | 0,3 |
| 68 | 2-cloro-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 478,36 | 1,36 | 0,8 |
| 69 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico | H | 448,38 | 1,31 | 0,5 |
| 70 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico | H | 461,43 | 1,34 | 0,3 |

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/ MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|--|-----------|--------|------|-----------------------------|
| 71 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico | H | 461,43 | 1,28 | 0,7 |
| 72 | [1-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-1H-pirazol-4-carboxílico | H | 461,42 | 1,29 | 0,3 |
| 73 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico | H | 464,35 | 1,35 | 0,3 |
| 74 | 2-(3-Metil-pirazol-1-il)-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | H | 461,45 | 1,3 | 0,3 |
| 75 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carboxílico | H | 527,12 | 1,3 | 9,8 |
| 76 | 2-metoxi-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 474,41 | 1,35 | 5,6 |
| 77 | 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | H | 476,42 | 1,31 | 0,4 |
| 78 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico | H | 462,38 | 1,31 | 0,3 |
| 79 | N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 444,38 | 1,27 | 0,2 |
| 80 | 3-Cloro-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 478,34 | 1,32 | 0,2 |
| 81 | 3-Fluoro-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 462,37 | 1,32 | 1,1 |
| 82 | 2-Metil-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 458,43 | 1,26 | 0,4 |
| 83 | 2-Morfolin-4-il-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 529,47 | 1,31 | 2,1 |
| 84 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico | H | 448,36 | 1,33 | 0,3 |
| 85 | 2-Amino-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 459,4 | 1,12 | 10,9 |
| 86 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico | H | 447,39 | 1,32 | 0,3 |
| 87 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-2-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico | H | 445,39 | 1,27 | 0,4 |
| 88 | 2-Hidroxi-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-isonicotinamida | H | 460,32 | 1,23 | 5,0 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 89 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-4-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico | H | 445,4 | 1,31 | 0,2 |
| 90 | N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-3-pirazol-1-il-propionamida | H | 461,44 | 1,28 | 0,6 |
| 91 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2,6-dimetil-pirimidin-4-carboxílico | H | 473,44 | 1,36 | 5,3 |
| 92 | N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-2-pirazol-1-il-acetamida | H | 447,42 | 1,28 | 1,1 |
| 93 | [1-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-1H-pirazol-3-carboxílico | H | 461,44 | 1,33 | 0,5 |
| 94 | 3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-propionamida | H | 490,46 | 1,31 | 0,9 |
| 95 | 2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-1-il)-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | H | 479,3 | 1,19 | 0,6 |
| 96 | (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-isopropoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 502,48 | 1,12 | 0,8 |
| 97 | [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-[2-(3-isopropoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 534,35 | 1,39 | 1,2 |
| 98 | Hidrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | 458 | 1,13 | 0,3 |
| 99 | Butil-metil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | J | 409,34 | 4,99 | 0,7 |
| 100 | (2R,6S)-2,6-Dimetil-4-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-morfolina | H | 437,34 | 1,19 | 1,0 |
| 101 | Isobutil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 395,29 | 1,16 | 0,4 |
| 102 | 1-Metil-4-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piperazin-2-ona | H | 436,3 | 1,26 | 0,4 |
| 103 | Ciclopropil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 379,26 | 1,13 | 0,2 |
| 104 | 2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-5-pirrolidin-1-ilmetil-tiazol | H | 393,29 | 1,13 | 0,4 |
| 105 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-(1,2,2-trimetil-propil)-amina | H | 423,33 | 1,19 | 0,8 |
| 106 | (1-Etil-propil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 409,3 | 1,17 | 0,5 |
| 107 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina | H | 421,24 | 1,39 | 0,2 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/ MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-----------|--------|------|-----------------------------|
| 108 | 3-[2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-3-aza-biciclo[3.2.2]nonano | H | 447,37 | 1,19 | 1,4 |
| 109 | 4,4-Difluoro-1-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piperidina | H | 443,28 | 1,28 | 0,7 |
| 110 | Ciclobutil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 393,28 | 1,14 | 0,2 |
| 111 | (3-Metil-isoxazol-5-il)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 420,26 | 1,28 | 0,8 |
| 112 | (1,1-Dimetil-propil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 409,31 | 1,15 | 0,3 |
| 113 | Isopropil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 381,27 | 1,13 | 0,3 |
| 114 | (2-Metoxi-etil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 397,28 | 1,13 | 0,2 |
| 115 | (3-Metil-butil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 409,29 | 1,4 | 0,6 |
| 116 | [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-propil-amina | H | 381,25 | 1,13 | 0,2 |
| 117 | 4-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-morfolina | H | 409,26 | 1,14 | 0,3 |
| 118 | terc-Butil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 395,26 | 1,13 | 0,4 |
| 119 | Dimetil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 367,23 | 1,11 | 0,4 |
| 120 | ciclopropilmetil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 393,1 | 1,02 | 0,3 |
| 121 | 7-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-7-aza-biciclo[2.2.1]heptano | J | 419,34 | 3,76 | 0,6 |
| 122 | 1-Metil-4-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piperazina | H | 422,33 | 1,14 | 0,8 |
| 123 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico | H | 550,3 | 1,36 | 1,1 |
| 124 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-6-sulfónico | H | 550,24 | 1,35 | 0,9 |
| 125 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico | H | 511,29 | 1,31 | 9,2 |
| 126 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico | H | 514,25 | 1,34 | 0,6 |
| 127 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico | H | 497,3 | 1,22 | 1,1 |
| 128 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3-sulfónico | H | 483,26 | 1,32 | 0,3 |

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/ MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|--|-----------|--------|------|-----------------------------|
| 129 | [1-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-1H-pirazol-4-sulfónico | H | 483,24 | 1,29 | 0,9 |
| 130 | [1-5-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-sulfónico | H | 525,31 | 1,35 | 0,7 |
| 131 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico | H | 497,24 | 1,27 | 23,8 |
| 132 | [1-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-1H-pirazol-4-sulfónico | H | 497,27 | 1,31 | 0,3 |
| 133 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico | H | 497,26 | 1,3 | 0,4 |
| 134 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina | H | 430,29 | 1,1 | 0,2 |
| 135 | (5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 445,32 | 1,13 | 0,5 |
| 136 | [2-(3-Metil-pirazol-1-il)-etil]-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 447,33 | 1,16 | 0,5 |
| 137 | (1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 447,33 | 1,12 | 0,4 |
| 138 | (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 447,33 | 1,12 | 0,3 |
| 139 | (1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 461,36 | 1,13 | 0,5 |
| 140 | (5-Metil-isoxazol-3-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 434,3 | 1,15 | 0,2 |
| 141 | (2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 447,33 | 1,13 | 0,4 |
| 142 | [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-(3-pirazol-1-il-propil)-amina | H | 447,36 | 1,13 | 0,3 |
| 143 | (4,6-Dimetil-pirimidin-2-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 459,35 | 1,15 | 0,5 |
| 144 | (6,7-Dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 491,33 | 1,11 | 0,8 |
| 145 | (2-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | J | 515,32 | 3,7 | 0,9 |
| 146 | (2-Metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 433,32 | 1,12 | 0,2 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 147 | (1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 447,35 | 1,14 | 0,3 |
| 148 | [1-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 461,36 | 1,12 | 0,4 |
| 149 | [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-(2-pirazol-1-il-etil)-amina | H | 433,32 | 1,14 | 0,3 |
| 150 | [2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-etil]-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 461,37 | 1,17 | 0,8 |
| 151 | [2-(4-Metil-tiazol-2-il)-etil]-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 464,32 | 1,16 | 0,4 |
| 152 | (3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 448,31 | 1,14 | 0,3 |
| 153 | [3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-propil]-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 476,36 | 1,15 | 0,5 |
| 154 | 4-({[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-metil)-piridin-2-ol | H | 446,3 | 1,08 | 0,3 |
| 155 | 4-({[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-metil)-piridin-2-ilamina | H | 445,31 | 1,04 | 0,4 |
| 156 | [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil-amina | H | 470,34 | 1,15 | 0,4 |
| 157 | 5-({[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-metil)-piridin-2-carbonitrilo | H | 455,3 | 1,16 | 0,2 |
| 158 | Imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 475,29 | 1,14 | 0,3 |
| 159 | Isoxazol-5-ilmetil-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 420,28 | 1,15 | 0,1 |
| 160 | (3-Metil-isoxazol-5-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 434,3 | 1,16 | 0,2 |
| 161 | [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-pirimidin-4-ilmetil-amina | H | 431,29 | 1,12 | 0,3 |
| 162 | (2-morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | H | 515,4 | 1,13 | 0,4 |
| 163 | [2-(2-Fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico | H | 497,3 | 1,26 | 0,4 |
| 164 | 2-(3-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il)-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | H | 493,26 | 1,25 | 0,7 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. Nº | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 165 | 2-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | H | 464,26 | 1,25 | 0,5 |
| 166 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | M | 448 | 1,31 | 0,3 |
| 167 | Hydrocloruro de (2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | M | 492 | 1,39 | 0,5 |
| 168 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 448,29 | 5,14 | 0,2 |
| 169 | Hydrocloruro de (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 4-metil-2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | M | 472 | 1,01 | 0,3 |
| 170 | Hydrocloruro de (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | M | 472 | 1,02 | 0,3 |
| 171 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | C | 434,27 | 5,05 | 0,1 |
| 172 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((R)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | M | 434 | 1,28 | 0,4 |
| 173 | [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-[2-(3-hidroxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 492,32 | 1,22 | 2,3 |
| 174 | Hydrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-hidroxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 460,24 | 1,07 | 0,8 |
| 175 | 2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | H | 466,16 | 0,99 | 0,4 |
| 176 | [2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 490,16 | 1,26 | 0,4 |
| 177 | Hydrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-cloro-2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | | | 0,3 |
| 178 | Hydrocloruro de (2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | D | | | 0,4 |
| 179 | (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2--o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 458,07 | 1,08 | 0,5 |
| 180 | Éster etílico del ácido (S)-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 453,26 | 1,36 | 0,2 |
| 181 | Éster metílico del ácido {[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 425,22 | 1,31 | 0,2 |
| 182 | Éster metílico del ácido 2-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 453,25 | 1,35 | 0,6 |

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/ MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-----------|--------|------|-----------------------------|
| 183 | Éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 481,34 | 1,41 | 1,2 |
| 184 | Éster metílico del ácido (R)-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 439,25 | 1,34 | 0,4 |
| 185 | Éster metílico del ácido (S)-1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico | H | 465,11 | 1,24 | 0,5 |
| 186 | Éster etílico del ácido (S)-3-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-butírico | H | 481,35 | 1,42 | 0,7 |
| 187 | Éster metílico del ácido 1-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico | H | 479,31 | 1,38 | 0,6 |
| 188 | Éster etílico del ácido 1-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico | H | 465,31 | 1,35 | 0,6 |
| 189 | Éster etílico del ácido (1R,2S)-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico | H | 507,38 | 1,43 | 0,6 |
| 190 | Ácido {metil-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 425,26 | 1,27 | 0,9 |
| 191 | Ácido (S)-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 425,26 | 1,28 | 0,6 |
| 192 | Ácido {[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 411,25 | 1,25 | 0,5 |
| 193 | Ácido 2-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 439,12 | 1,18 | 0,6 |
| 194 | Ácido (S)-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 425,12 | 1,16 | 0,7 |
| 195 | Ácido 1-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico | H | 465,12 | 1,21 | 0,7 |
| 196 | Ácido (S)-3-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 467,17 | 1,24 | 0,5 |
| 197 | Ácido (S)-3-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-butírico | H | 453,14 | 1,21 | 0,6 |
| 198 | Ácido {4-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-piperazin-1-il}-acético | H | 480,16 | 1,05 | 1,3 |
| 199 | Ácido 1-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico | H | 437,1 | 1,16 | 1,0 |
| 200 | Ácido (1R,2S)-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico | H | 479,16 | 1,23 | 0,4 |

| Ej. Nº | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 201 | ((S)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 473,26 | 1,33 | 0,3 |
| 202 | ((1S,2S)-2-Hidroxi-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 439,13 | 1,12 | 0,2 |
| 203 | ((S)-1-Hidroximetil-2-metil-propil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 439,28 | 1,32 | 0,4 |
| 204 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico, | H | 397,03 | 1,14 | 0,1 |
| 205 | ((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-etanona | H | 437,27 | 1,3 | 0,3 |
| 206 | (1-Ciclopropil-3-hidroxi-propil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 451,29 | 1,32 | 0,3 |
| 207 | ((1R,2R)-2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 465,14 | 1,25 | 0,5 |
| 208 | ((1S,2S)-1-Hidroximetil-2-metil-butil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 453,15 | 1,24 | 0,4 |
| 209 | ((1R,2R)-1-Hidroximetil-2-metil-butil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 453,29 | 1,35 | 0,3 |
| 210 | Isoxazol-5-ilmetil-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amina | O | 420 | 1,17 | 0,1 |
| 211 | Hidrocloruro de (2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-tiofen-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | F | 484 | 4,7 | 0,4 |
| 212 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-tiofen-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | F | 440 | 4,45 | 0,3 |
| 213 | Hidrocloruro de (4-metil-piperazin-1-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | F | 436 | 4,4 | 0,8 |
| 214 | morfolin-4-il-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | F | 423 | 4,57 | 0,5 |
| 215 | (2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | L | 492,2 | 4,7 | 1,0 |
| 216 | [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | L | 479,29 | 4,35 | 0,3 |
| 217 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | O | 470 | 1,83 | 0,2 |
| 218 | Éster metílico del ácido 2-metil-3-fenil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 529,09 | 1,31 | 2,5 |

| Ej. Nº | Nombre del compuesto | LC/ MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-----------|--------|------|-----------------------------|
| 219 | Éster etílico del ácido (S)-3-fenil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 529,08 | 1,31 | 4,8 |
| 220 | Éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-butírico | H | 481,13 | 1,3 | 0,6 |
| 221 | Éster metílico del ácido 1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-4-trifluorometil-pirrolidin-3-carboxílico | H | 533,04 | 1,27 | 0,3 |
| 222 | Éster metílico del ácido (1R,2S,5S)-3-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico | H | 477,09 | 1,25 | 0,9 |
| 223 | Éster metílico del ácido (S)-4,4-dimetil-1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico | H | 493,25 | 1,41 | 1,3 |
| 224 | Éster metílico del ácido 4-metil-1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico | H | 479,22 | 1,37 | 0,3 |
| 225 | Éster metílico del ácido 3-metil-1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico | H | 479,25 | 1,37 | 0,5 |
| 226 | Éster metílico del ácido (2R,3S)-2-hidroxi-5-metil-3-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico | H | 511,29 | 1,38 | 0,7 |
| 227 | Éster etílico del ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 579,33 | 1,46 | 30% (1) |
| 228 | Éster terc-butílico del ácido (R)-4-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 523,32 | 1,48 | 46 % (1) |
| 229 | Éster terc-butílico del ácido (S)-4-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 523,33 | 1,48 | 44% (1) |
| 230 | Éster etílico del ácido 4-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 509,28 | 1,44 | 1,5 |
| 231 | Éster metílico del ácido 2,4-dimetil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 495,27 | 1,44 | 1,5 |
| 232 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(6-metil-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 449,21 | 0,88 | 1,5 |
| 233 | Ácido 2-metil-3-fenil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 515,24 | 1,25 | 0,8 |
| 234 | Ácido (S)-4,4-dimetil-1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico | H | 479,21 | 1,22 | 1,0 |
| 235 | Ácido 4-metil-1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico | H | 465,21 | 1,18 | 0,5 |

| Ej. Nº | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 236 | Ácido (2R,3S)-2-hidroxi-5-metil-3-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico | H | 497,25 | 1,21 | 1,6 |
| 237 | Ácido (R)-4-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 467,24 | 1,24 | 0,8 |
| 238 | Ácido 4-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-pentanoico | H | 481,26 | 1,24 | 0,3 |
| 239 | Ácido 3-metil-1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico | H | 465,21 | 1,18 | 2,4 |
| 240 | Ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 551,28 | 1,27 | 1,1 |
| 241 | Ácido (S)-4-metil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 467,24 | 1,24 | 0,6 |
| 242 | Ácido 2,4-dimetil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 481,25 | 1,26 | 0,7 |
| 243 | Ácido 1-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-4-trifluorometil-pirrolidin-3-carboxílico | H | 519,19 | 1,22 | 0,7 |
| 244 | Ácido (S)-3-fenil-2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 501,23 | 1,23 | 0,6 |
| 245 | Éster metílico del ácido [[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-acético | H | 411,28 | 1,01 | 0,1 |
| 246 | Ácido [[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-acético | H | 397,19 | 1,13 | 0,6 |
| 247 | (2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 497,16 | 1,26 | 0,7 |
| 248 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 453,17 | 1,21 | 0,8 |
| 249 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 398,2 | 0,95 | 1,4 |
| 250 | Éster metílico del ácido [[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-acético | H | 426,19 | 1,03 | 1,2 |
| 251 | ((S)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 474,25 | 1,1 | 1,1 |
| 252 | (1-Ciclopropil-3-hidroxi-propil)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | J | 452,22 | 2,95 | 3,2 |
| 253 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 416,18 | 1,14 | 0,6 |

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 254 | ((3S,4S)-4-Metoxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 450,39 | 1,14 | 0,4 |
| 255 | (3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 434,21 | 1,14 | 0,3 |
| 256 | ((1S,2S)-2-Amino-ciclopropil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 408,2 | 1,12 | 0,3 |
| 257 | (3-Amino-ciclobutil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 422,22 | 1,13 | 0,4 |
| 258 | 2-{{(2-hidroxi-etil)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-etanol | H | 427,25 | 1,08 | 0,2 |
| 259 | ((S)-2-hidroxiometil-pirrolidin-1-il)-[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | J | 438,25 | 2,79 | 1,8 |
| 260 | Ácido {[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 412,17 | 0,95 | 38% (1) |
| 261 | Éster metílico del ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 482,26 | 1,22 | 3,1 |
| 262 | Éster etílico del ácido (S)-3-fenil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 530,27 | 1,24 | 0,8 |
| 263 | Éster etílico del ácido (S)-3-metil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-butírico | H | 482,26 | 1,22 | 25,2 |
| 264 | Éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-butírico | J | 482,25 | 3,84 | 3,1 |
| 265 | Hidrocloruro de (3-amino-ciclobutil)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 423,2 | 0,87 | 7,3 |
| 266 | 2-[[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-etanol | H | 383,2 | 1,08 | 0,1 |
| 267 | Hidrocloruro de ((1S,2S)-2-amino-ciclopropil)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 409,17 | 0,86 | 0,6 |
| 268 | (3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 435,18 | 0,88 | 2,5 |
| 269 | Hidrocloruro de ((3S,4S)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 453,19 | 0,9 | 2,6 |
| 270 | Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico | H | 468,23 | 1,12 | 12,5 |
| 271 | Ácido (S)-3-fenil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 502,22 | 1,13 | 12,1 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|--|-------|--------|------|--------------------------|
| 272 | Ácido (S)-3-metil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-butírico | H | 454,21 | 1,08 | 15,6 |
| 273 | Ácido (S)-3,3-dimetil-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-butírico | H | 467,89 | 1,13 | 10,1 |
| 274 | Hidrocloruro de (2-metil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | O | 458 | 96 | 0,4 |
| 275 | Éster metílico del ácido (R)-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 440,22 | 1,08 | 3,1 |
| 276 | Éster etílico del ácido (S)-2-[[2-(2-piridin-3-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-propiónico | H | 454,24 | 1,13 | 0,4 |
| 277 | Hidrocloruro de (isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 469,13 | 1,26 | 2,0 |
| 278 | Hidrocloruro de (2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 513,12 | 1,3 | 1,3 |
| 279 | (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 468,39 | 1,13 | 0,5 |
| 280 | (4-Isopropil-fenil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 471,19 | 1,47 | 38% (1) |
| 281 | Propilamida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 395,16 | 1,36 | 0,6 |
| 282 | (3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 450,2 | 1,13 | 1,2 |
| 283 | Hidrocloruro de (3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 448,22 | 1,01 | 0,6 |
| 284 | Hidrocloruro de ((S)-2-amino-ciclopropil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 408,2 | 1 | 0,2 |
| 285 | Hidrocloruro de ((3R,4R)-4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 464,26 | 1,02 | 0,9 |
| 286 | (2-Dimetilaminometil-morfolin-4-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | J | 480,2 | 3,53 | 1,5 |
| 287 | (Piperidin-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-2-carboxílico | H | 450,22 | 1,14 | 0,5 |
| 288 | [2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-piperidin-1-il-metanona | H | 421,23 | 1,27 | 0,4 |
| 289 | (3-Amino-propil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 454,14 | 0,98 | 0,3 |

| Ej. Nº | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|--|-------|--------|------|-----------------------------|
| 290 | (2,7-Diaza-espiro[4.5]dec-2-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 475,85 | 1 | 0,6 |
| 291 | (2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 436,21 | 1,14 | 0,4 |
| 292 | (3-Amino-pirrolidin-1-il)-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 422,18 | 1,11 | 0,3 |
| 293 | ((1R,2R,3S,4S)-3-aminometil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 476,25 | 1,17 | 1,0 |
| 294 | Éster metílico del ácido {[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 425,1 | 1,31 | 0,2 |
| 295 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 397,08 | 1,25 | 0,4 |
| 296 | 3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-N-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-propionamida | H | 490,18 | 1,32 | 0,4 |
| 297 | N-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-propionamida | H | 503,21 | 1,26 | 1,1 |
| 298 | ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 423,12 | 1,26 | 0,6 |
| 299 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico, | H | 411,27 | 1,28 | 0,4 |
| 300 | ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[2-(2-o-til-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 437,17 | 1,3 | 0,2 |
| 301 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 512,15 | 1,19 | 6,9 |
| 302 | 2-Amino-N-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | H | 396,13 | 1,12 | 0,4 |
| 303 | (S)-2-Amino-N-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-propionamida | H | 410,15 | 1,14 | 0,3 |
| 304 | (S)-2-Amino-3-fenil-N-[2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-propionamida | H | 486,2 | 1,18 | 1,9 |
| 305 | 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico acid (2,3-dihidroxi-propil)-amida | H | 427,13 | 1,23 | 0,3 |
| 306 | Éster terc-butílico del ácido {[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 467,15 | 1,39 | 0,5 |
| 307 | Éster isopropílico del ácido {[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 453,16 | 1,37 | 0,2 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 308 | Éster etílico del ácido {[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino}-acético | H | 439,13 | 1,34 | 0,2 |
| 309 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-pirazin-2-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | O | 436 | 1,32 | 4,7 |
| 310 | (2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-pirazin-2-il-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | O | 480 | 1,49 | 2,6 |
| 311 | 2-{{[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-etanol | J | 383,2 | 3,33 | 0,1 |
| 312 | Bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 441,21 | 1,1 | 0,1 |
| 313 | (4-Metil-piperazin-1-il)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 436,2 | 1,13 | 0,4 |
| 314 | morfolin-4-il-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 423,16 | 1,33 | 0,1 |
| 315 | Ciclopropilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 393,3 | 1,2 | 0,0 |
| 316 | [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-piperidin-1-il-metanona | H | 421,18 | 1,4 | 0,5 |
| 317 | Butilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 409,18 | 1,4 | 0,1 |
| 318 | Isobutil-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 409,34 | 1,25 | 0,1 |
| 319 | 2-{{(2-hidroxi-etil)-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-etanol | H | 427,2 | 1,12 | 0,8 |
| 320 | Isopropilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 395,15 | 1,37 | 0,3 |
| 321 | Propilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 395,22 | 1,36 | 0,4 |
| 322 | [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-[2-(2-etil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 493,23 | 1,31 | 1,1 |
| 323 | [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-[2-(2-etil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 504,24 | 1,4 | 0,9 |
| 324 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(2-etil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 462,2 | 1,38 | 0,5 |
| 325 | (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | N | 411,16 | 1,15 | 0,2 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|--|-------|--------|------|-----------------------------|
| 326 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | N | 411,16 | 1,15 | 0,1 |
| 327 | 2-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | K | 478,21 | 1,16 | 0,5 |
| 328 | 2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-1-il)-N-[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida | K | 493,26 | 1,13 | 0,9 |
| 329 | [2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico | K | 448,2 | 1,21 | 0,6 |
| 330 | Propilamida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 409,27 | 1,25 | 0,3 |
| 331 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | K | 462,2 | 1,24 | 5,5 |
| 332 | Propilamida del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 423,27 | 1,27 | 10,0 |
| 333 | [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 493,2 | 1,28 | 0,6 |
| 334 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 462,18 | 1,36 | 0,5 |
| 335 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 425,17 | 1,3 | 0,3 |
| 336 | ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-il]-metanona | H | 451,21 | 1,27 | 0,6 |
| 337 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 425,15 | 1,29 | 7,6 |
| 338 | Dimetilamidal del ácido 2-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | K | 409,21 | 1,26 | 8,7 |
| 339 | Amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | H | 353,15 | 1,25 | 0,4 |
| 340 | Hidrocloruro de (S)-2-amino-3-hidroxi-N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-propionamida | H | 426,16 | 1,09 | 0,9 |
| 341 | Hidrocloruro de [2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico | H | 436,19 | 1,11 | 0,9 |
| 342 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenilo)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 429,16 | 1,27 | 0,4 |
| 343 | Propilamida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 427,2 | 1,38 | 0,5 |

ES 2 578 184 T3

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv Cl ₅₀ |
|--------|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 344 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 466,17 | 1,34 | 0,8 |
| 345 | Sal sódica de mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico, | J | 491,19 | 4,36 | 0,07 |
| 346 | Hidrocloruro de N-[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida | K | 450,24 | 1 | 0,17 |
| 347 | [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 488,29 | 1,07 | 1,5 |
| 348 | Dimetilamida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 413,15 | 1,35 | 0,64 |
| 349 | [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | H | 497,18 | 1,27 | 0,20 |
| 350 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-4-carboxílico | H | 397,06 | 1,26 | 0,12 |
| 351 | Propilamida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-4-carboxílico | H | 395,07 | 1,38 | 0,11 |
| 352 | [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-4-carboxílico | K | 465,08 | 1,26 | 0,21 |
| 353 | (Isoxazol-4-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | J | 434,17 | 4,77 | 0,092 |
| 354 | (2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 411,22 | 1,14 | 0,16 |
| 355 | (2-Hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 437,29 | 1,17 | 0,25 |
| 356 | {2-[2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-il}-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona | K | 455,08 | 1,29 | 0,54 |
| 357 | (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(7-metil-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 425,05 | 1,33 | 0,60 |
| 358 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(7-metil-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 462,15 | 1,24 | 0,83 |
| 359 | (2-Etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(7-metil-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 487,24 | 1,25 | 1,5 |
| 360 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | K | 445,05 | 1,25 | 1,8 |
| 361 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | K | 482,06 | 1,31 | 9,6 |

| Ej. N° | Nombre del compuesto | LC/MS | MS | Tr | NCX1inv CI ₅₀ |
|--|---|-------|--------|------|-----------------------------|
| 362 | (2-Etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | K | 509,09 | 1,32 | 1,5 |
| 363 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 448,06 | 1,36 | 1,9 |
| 364 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico | K | 411,06 | 1,3 | 0,96 |
| 365 | (2-Etil-2H-pirazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-[3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | K | 509,07 | 1,35 | 0,55 |
| 366 | (Isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | J | 482,11 | 4,84 | 0,18 |
| 367 | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[3-(2-fluoro-2-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico | K | 445,04 | 1,28 | 0,27 |
| (1) Inhibición en % a 30 µM; valor CI ₅₀ no determinado | | | | | |

Datos de RMN ejemplares de de los compuestos de ejemplo.

Ejemplo 2

5 ¹H-RMN(400 MHz): *(ppm) = 9,29 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,90-3,07 (m, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H).

Ejemplo 14

10 ¹H RMN: δ (ppm) = 8,72 (t, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H).

Ejemplo 39

10 ¹H RMN: δ (ppm) = 9,20 (t, 1H), 8,86 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H).

Ejemplo 125

15 ¹H-RMN: δ (ppm) = 7,90 (t, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H).

Ejemplo 134

20 ¹H-RMN: δ (ppm) = 9,60-9,25 (s a, 2H), 8,70-8,60 (m, 2H), 7,52-7,30 (m, 8H), 7,15 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 321

25 ¹H RMN: δ (ppm) = 8,49 (t, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,45-1,55 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 326

^1H -RMN: δ (ppm) = 8,52 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H).

Ejemplo 329

5 ^1H RMN: δ (ppm) = 9,6 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 7H), 6,82-6,95 (m, 1H), 5,20-5,33 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H).

Ejemplo 345

10 ^1H -RMN (D_2O , 400 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 3,77-3,85 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H).

Ejemplos farmacológicos

A) Método de ensayo para determinar la actividad inhibidora del NCX1

15 El intercambiador de sodio/calcio NCX1 puede transportar iones calcio e iones sodio a través de la membrana celular. El transporte es un intercambio de Ca^{2+} y Na^+ en dos direcciones dependiendo del potencial de membrana y de los gradientes iónicos. En la primera dirección, denominada "modo directo" o "modo de exportación de calcio", el Ca^{2+} se transporta fuera de la célula y el Na^+ se transporta dentro de la célula. En la otra dirección, denominada "modo inverso" o "modo de importación de calcio", las direcciones del transporte son al contrario. El efecto de los compuestos de la invención sobre el NCX1 se determinó en células CHO que expresaban de manera estable el NCX1 humano (símbolo génico SLC8A1; véase el documento WO 2009/115238). El ensayo está basado en el control de concentraciones de Ca^{2+} intracelular usando un colorante fluorescente sensible a calcio que se detectó mediante un dispositivo FLIPR (Lector de Placa de Formación de Imágenes Fluorométrico, Molecular Devices).

Tecnología del ensayo - modo inverso

25 El ensayo se basó en el control de concentraciones de Ca^{2+} intracelular usando el colorante Fluo-4 sensible a calcio. Células CHO que expresaban NCX1 se cargaron con el colorante por medio de acetoximetil éster Fluo-4 AM (Invitrogen, F14202), que se escinde intracelularmente por actividad esterasa para producir las especies cargadas de Fluo-4 libre. Después de un periodo de incubación con el compuesto de ensayo, se añadió Gramicidina (Sigma, G5002). La Gramicidina es un ionóforo para iones Na^+ que media un aumento de iones Na^+ intracelulares. Por consiguiente, los iones Na^+ intracelulares están intercambiados frente a iones Ca^{2+} extracelulares (flujo de entrada Ca^{2+} , modo inverso). La elevación intracelular de iones Ca^{2+} se detectó midiendo la fluorescencia de Fluo-4 a una longitud de onda de 520 nm mediante un dispositivo FLIPR.

35 En resumen, para el ensayo de transporte en modo inverso, se sembraron 18000 células por pocillo en una microplaca de 96 pocillos (Corning COSTAR 3904) y se incubaron durante una noche en medio de cultivo (1X Nut Mix F12 (Ham) (Gibco, 21765-029); suero fetal de ternero al 10% (v/v) (PAA Gold, A15-649); Geneticina 450 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Gibco, 10131-027)). Se usó un volumen total de 100 μl de medio por pocillo. Para la preparación del ensayo FLIPR, el medio de cultivo se retiró de las placas y en cada pocillo se añadieron 100 μl de solución colorante (2 μM Fluo-4 AM; Pluronic F-127 al 0,02% (v/v) (20%, Invitrogen, P3000MP); solución de albúmina bovina al 0,1% (v/v) (30% (v/v), Sigma, A9205) en tampón de ensayo (NaCl 133,8 mM (Sigma, S5886); KCl 4,7 mM (Sigma, P3911); MgCl_2 1,25 mM (Merck, 1.05833.0250); CaCl_2 3,5 mM (Merck, 1.02083.0250); glucosa 5 mM (Sigma, G7021); Hepes 10 mM Hepes (Sigma, H4034); Pluronic F-127 al 0,01% (v/v) (5%, Sigma, P2443); Probenecid 2,5 mM (Maybridge, SB00915EB); pH 7,4)). Las placas se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 80 min. Después del periodo de incubación, la solución con colorante se eliminó y los pocillos se lavaron con 100 μl de tampón de ensayo. Después, 80 μl de una solución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo en diferentes concentraciones se añadió a los pocillos. Las placas se incubaron a 16 $^\circ\text{C}$ durante 45 min. Mientras tanto, se preparó una solución de 60 μM de Gramicidina en tampón de ensayo (4 $^\circ\text{C}$) y se conservó en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos (microplaca de 96 pocillos, polipropileno, en forma de U (Greiner Bio-One, 650201)) a 4 $^\circ\text{C}$ hasta comenzar la medición. El control de fluorescencia se realizó a 240 puntos de medición con intervalos de medición de 2 segundos. Después del quinto punto de medición, se añadieron 40 μl de la solución de Gramicidina a cada pocillo de las placas de ensayo para proporcionar una concentración final de Gramicidina de 20 μM . Para la determinación de los valores de Cl_{50} se restó el valor de fluorescencia mínimo del valor de fluorescencia máximo para todos los puntos de medición. Se realizó el cálculo de los valores Cl_{50} mediante las inhibiciones porcentaje de flujo de entrada de Ca^{2+} en las células (modo inverso) efectuado por el compuesto de ensayo en Biost@t Speed 2.0. En la Tabla 1 se proporcionan los resultados obtenidos con los compuestos de la invención.

Tecnología de ensayo, modo directo

55 El ensayo se basa en el control de concentraciones de Ca^{2+} intracelular usando el Kit de Ensayo para Calcio PBX de BD (Becton, Dickinson and Company) con el colorante de indicador de calcio 51-9000177BKa (BD, 640177). Células CHO que expresaban NCX1 se cargaron con el colorante y después de un periodo de preincubación con el

compuesto de ensayo, se añadió ionomicina (Calbiochem, 407950). La ionomicina es un ionóforo para iones Ca^{2+} que median un aumento de iones Ca^{2+} intracelulares. Por consiguiente, los iones Ca^{2+} intracelulares están intercambiados frente a iones Na^+ extracelulares (flujo de salida de Ca^{2+} , modo directo). La disminución de iones Ca^{2+} intracelulares se detectó midiendo la fluorescencia del colorante indicador de calcio a una longitud de onda de 520 nm mediante un dispositivo FLIPR.

Brevemente, de manera similar que para el modo inverso, para el ensayo de transporte de modo directo, se sembraron 18000 células por pocillo en una microplaca de 96 pocillos (Corning COSTAR 3904) y se incubó durante una noche en medio de cultivo (véase anteriormente). Se usó un volumen total de 100 μl de medio por pocillo. Para la preparación del ensayo FLIPR, el medio de cultivo se retiró de las placas y se añadieron 100 μl de tampón de ensayo (NaCl 133,8 mM (Sigma, S5886); KCl 4,7 mM (Sigma, P3911); MgCl_2 1,25 mM (Merck, 1.05833.0250); CaCl_2 3,5 mM (Merck, 1.02083.0250); glucosa 5 mM (Sigma, G7021); Hepes 10 mM Hepes (Sigma, H4034); pH 7,4)) a cada pocillo en una etapa de lavado. Se retiró el tampón de ensayo y se añadieron a los pocillos 100 μl de una solución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo en diferentes concentraciones. Adicionalmente, a cada pocillo se añadieron 100 μl de solución colorante (colorante indicador de calcio 0,09% (v/v), potenciador de señal a 9,1% (v/v) (del Kit de Ensayo de Calcio PBX); en tampón de ensayo). Las placas se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Mientras tanto, se preparó una solución de ionomicina 10 μM en tampón de ensayo (que adicionalmente contenía suero fetal de ternero a 0,05% (véase anteriormente); 4 °C) y se conservó en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos (microplaca de 96 pocillos, polipropileno, con forma de U (Greiner Bio-One, 650201)). El control de fluorescencia se realizó a 60 puntos de medición con intervalos de medición de 2 segundos. Después del quinto punto de medición, se añadieron 50 μl de la solución de ionomicina a cada pocillo de la placa de ensayo para proporcionar una concentración final de ionomicina de 2 μM . Para la determinación de los valores Cl_{50} se restó el valor de fluorescencia mínimo del valor de fluorescencia máximo por quince a cincuenta y cinco de los puntos de medición. El cálculo de los valores Cl_{50} mediante las inhibiciones porcentaje de flujo de salida de Ca^{2+} en las células (modo directo) efectuado por el compuesto de ensayo se realizó en Biostat Speed 2.0. En la Tabla 2 se proporcionan los resultados obtenidos con los compuestos de la invención. En la Tabla 2, "NCX1dir Cl_{50} " significa el valor de Cl_{50} para la inhibición del NCX1 en el modo directo (en μM (micromol/litro)).

Tabla 2. Valores de Cl_{50} para la inhibición del NCX1 en modo directo mediante compuestos ejemplo

| Ejemplo número | NCX1dir Cl_{50} | | Ejemplo número | NCX1dir Cl_{50} |
|--|--------------------------|--|----------------|--------------------------|
| 2 | 1,9 | | 243 | 19% (1) |
| 13 | 0,9 | | 255 | 0,6 |
| 14 | 2,2 | | 275 | 9,9 |
| 18 | 0,6 | | 299 | 0,6 |
| 20 | 1,2 | | 315 | 3,3 |
| 32 | 27% (1) | | 321 | 1,5 |
| 39 | 1,2 | | 325 | 26% (1) |
| 58 | 8,3 | | 326 | 0,2 |
| 59 | 0,2 | | 327 | 3,0 |
| 103 | 3,1 | | 329 | 2,5 |
| 125 | 20% (1) | | 330 | 0,35 |
| 134 | 2,6 | | 334 | 2,1 |
| 158 | 46% (1) | | 335 | 0,9 |
| 177 | 0,8 | | 342 | 0,7 |
| 182 | 8% (1) | | 343 | 0,8 |
| 189 | 17% (1) | | 348 | 0,8 |
| 206 | 1,6 | | 352 | 31% (1) |
| 214 | 4,5 | | 345 | 3 |
| 216 | 1,9 | | | |
| (1) Inhibición en % a 10 μM ; valor Cl_{50} no determinado | | | | |

B) Método *in vivo* para determinar el efecto sobre contractilidad cardiaca

5 Ratas Sprague-Dawley macho adultas (Harlan Winkelmann, Borchon, Alemania) de un peso de 340 a 370 g se
 anestesiaron con pentobarbital (100 mg/kg i.p.) y se oxigenaron con una mezcla de oxígeno (40%) y aire ambiente
 (60%) a un volumen tidal de 1 ml/100 g a 60 respiraciones/min. La temperatura corporal se mantuvo a $36,5 \pm 0,3$ °C
 con una lámpara térmica y se controló con un termodetector rectal. La presión sanguínea sistémica se midió en la
 10 arteria carótida izquierda usando un transductor de presión (Combitrans; B. Braun Melsungen AG, Melsungen,
 Alemania) conectado a un amplificador de puente DC (PLUGSYS/ADC Type 663; Harvard Apparatus GmbH, March-
 Hugstetten, Alemania). El electrocardiograma se midió mediante electrodos colocados subcutáneamente mediante
 un cable II conectado a un Módulo de Frecuencia Cardíaca (PLUGSYS/HRM Type 669; Harvard Apparatus GmbH,
 March-Hugstetten, Alemania). Se colocó un microcatéter con punta (2 French, SPR-320; Millar Instruments, Houston,
 TX, USA) mediante la arteria carótida izquierda en el ventrículo izquierdo y la presión ventricular izquierda (PVI) y la
 presión diastólica final (PDF) se midieron de manera continua. Un ordenador realizó el registro de los datos
 hemodinámicos mediante un conversor digital análogo usando el programa informático Notocord (HEM versión 3.5).
 La contractilidad ventricular izquierda (dp/dt_{\max}) y la relajación (dp/dt_{\min}) se calcularon a partir de la señal de la PVI.
 15 Para la administración intravenosa de los compuestos de ensayo, se preparó la vena yugular izquierda y se insertó
 un catéter PP-50. Los compuestos de ensayo se administraron mediante inyección en embolada intravenosa o
 mediante infusión intravenosa mediante una bomba de infusión (Unita; B. Melsungen AG, Melsungen, Alemania).
 Los compuestos de ensayo se disolvieron en una mezcla de Glicofurol (75%) y Cremofor (25%), y la solución se
 diluyó adicionalmente con agua destilada (1:4). En un experimento típico, se administraron diversas dosificaciones
 del compuesto de ensayo posteriormente a dosis en aumento. El significado estadístico de los datos obtenidos con
 20 experimentos fármaco frente a control, en donde se administró disolvente, se evaluó con el ensayo ANOVA de 2
 colas (programa Everstat). En la Tabla e se proporcionan los aumentos en la contractilidad ventricular izquierda
 (aumento en porcentaje) por los compuestos del ejemplo en comparación con los experimentos control en donde no
 se administró disolvente.

Tabla 3. Aumento en contractilidad ventricular izquierda por los compuestos ejemplo

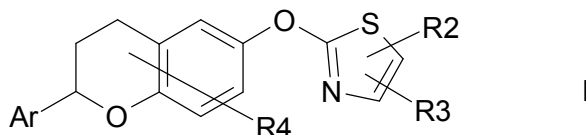
| Ejemplo número | Modo de administración | Dosis (mg por kg de peso corporal) | Aumento de contractilidad (%) |
|----------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| 299 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg | 36% |
| | | 0,3 mg/kg | 62% |
| | | 1,0 mg/kg | 95% |
| 315 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg | 28% |
| | | 0,3 mg/kg | 41% |
| | | 1,0 mg/kg | 64% |
| 326 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg | 67% |
| | | 0,3 mg/kg | 105% |
| | | 1,0 mg/kg | 138% |
| 327 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg | 9% |
| | | 0,3 mg/kg | 27% |
| | | 1,0 mg/kg | 55% |
| 329 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg | 24% |
| | | 0,3 mg/kg | 53% |
| | | 1,0 mg/kg | 101% |
| 330 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg | 50% |
| | | 0,3 mg/kg | 86% |
| | | 1,0 mg/kg | 161% |

ES 2 578 184 T3

| Ejemplo número | Modo de administración | Dosis (mg por kg de peso corporal) | Aumento de contractilidad (%) |
|----------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 334 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg | 19% 41% 59% |
| 342 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg | 38% 73% 146% |
| 343 | Inyección en embolada | 0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg | 20% 25% 39% |
| 345 | Infusión | 0,03 mg/kg/min 0,1 mg/kg/min | 32% 85% |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



I

5 en donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes, en donde el heterociclo comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

10 R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄)-, fenilo, Het1, HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, -cicloalquilo (C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, fenil-O-, Het1-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, y dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que
15 comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;

20 R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;

R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2
25 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,

o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;

30 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het2 y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;

35 R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-
40 alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-, y dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que
45 consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20

iguales o diferentes;

R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

5 R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄),

10 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄)-, fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

15 R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

20 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;

Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números n son independientes entre sí;

en donde todos los grupos fenilo, a menos que se especifique otra cosa, están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y -O-alquilo-(C₁-C₄);

30 en donde todos los grupos cicloalquilo y bicicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o bicicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;

35 para su uso como un producto farmacéutico.

2. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

40 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirazinilo, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

45 R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,

o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico o bicíclico de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;

- 5 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y Het3 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;

10 R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-;

R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-;

- 15 R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

20 R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

25 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

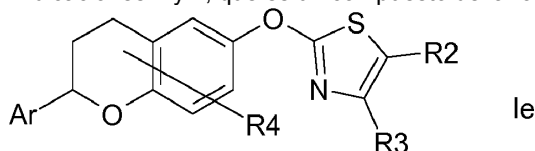
- 30 R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-;

Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

- 40 3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que es un compuesto de la fórmula Ie,



en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

- 45 R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

5 uno de los grupos R5 y R6 es hidrógeno y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,

R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

10 R11 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

15 R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

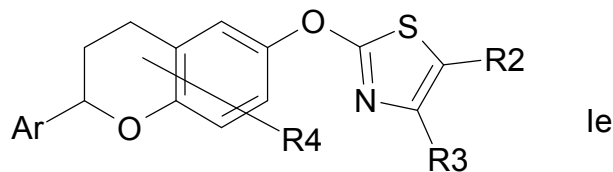
20 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

25 R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-;

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

30 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

4. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un compuesto de la fórmula Ie,



35 en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

40 R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

45 uno de los grupos R5 y R6 es hidrógeno y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes;

R10 se selecciona de la serie que consiste en flúor, HO-, alquilo-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

R11 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquilo-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

5 R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

10 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

15 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

20 5. Un compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se selecciona de la serie constituida por:

[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

ciclopropilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

25 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-acetamida,

[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

30 propilamida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,

mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico,

(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]tiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

propilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,

35 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico y

[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

40 6. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción.

45 7. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 5, que es (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico.

8. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 5, que es [2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción.

50 9. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 5, que es propilamida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción.

55 10. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 5, que es (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción.

60 11. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 5, que es mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 5, que es (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico.

5 13. Un compuesto de la fórmula I para su uso de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 5, que es mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico, sal disódica.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso por vía oral.

15 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso por vía parenteral.

17. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, arritmias cardiacas, ictus, demencia, hipertensión, isquemia cardiaca, insuficiencia renal, choque o trastornos relacionados con la edad.

20 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

25 19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de las arritmias cardiacas.

30 20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento del choque.

21. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva aguda.

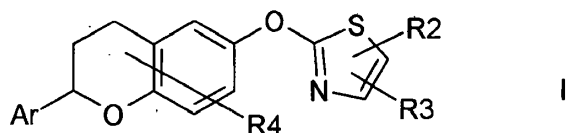
35 22. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica.

23. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada.

40 24. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento del choque cardiogénico.

25. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, para su uso combinado con otro compuesto farmacéutico activo.

45 26. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



50 donde

Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes, en donde el heterociclo comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄)-, fenilo, Het1, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, cicloalquilo (C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, fenil-O-, Het1-O- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, y dos grupos R1 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes

seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;

5

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;

R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;

10

R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,

15

o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;

20

R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het2 y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇)- y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y fenilo y Het3 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;

25

R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

30

R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), R19-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

35

R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-, y dos sustituyentes R13 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en R7, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

40

R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

45

R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

50

R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

55

R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄)-, fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

60

R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- y R16-N(R17)-S(O)₂-;

65

- Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;
- 5 Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 10 Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números n son independientes entre sí;
- 15 en donde todos los grupos fenilo, a menos que se especifique otra cosa, están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y -O-alquilo-(C₁-C₄);
- 20 en donde todos los grupos cicloalquilo y bicicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o bicicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor;
- 25 con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea un compuesto en donde simultáneamente el grupo Ar sea fenilo no sustituido o 3-fluorofenilo, los grupos R3 y R4 sean hidrógeno, uno de los grupos R5 y R6 sea hidrógeno, el otro de los grupos R5 y R6 sea R40-alquilo-(C₁-C₄), y R7 sea R40 o R40-alquilo-(C₁-C₄), en donde R40 es pirazolilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) iguales o diferentes y los compuestos excluidos se excluyen en forma de compuestos libres y en forma de sus 2,2,2-trifluoroacetatos.
- 30 27. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la reivindicación 26, donde
- 35 Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirazinilo, estando todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;
- 40 R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;
- 45 R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- y R7-S(O)₂-NH-CH₂-;
- R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);
- 50 R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);
- R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes,
- 55 o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado, monocíclico o bicíclico de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R12 iguales o diferentes;
- 60 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y Het3, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes y Het3 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R13 iguales o diferentes;
- 65 R10 se selecciona de la serie que consiste en R14, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- y R19-O-C(O)-;

R11 y R12 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;

5 R13 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y R16-N(R17)-;

10 R14 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

15 R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄),

20 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

25 R19 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄)-;

R20 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y NC-;

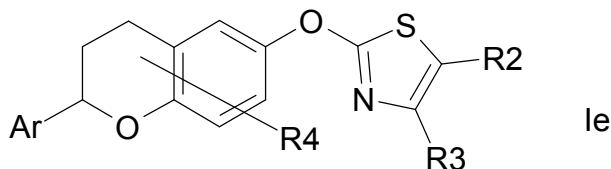
30 Het3 es un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

40 28. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 26 y 27, donde Ar es fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes.

45 29. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, que es un compuesto de la fórmula Ie,



50 en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R1 iguales o diferentes;

R1 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-;

R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)-C(O)- y R5-N(R6)-CH₂-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo-(C₁-C₄);

- R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄);
- 5 uno de los grupos R5 y R6 es hidrógeno y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R10 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R11 iguales o diferentes;
- R10 se selecciona de la serie que consiste en flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;
- 10 R11 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R16-N(R17)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- y R18-C(O)-N(R17)-;
- R15 y R18 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);
- R16 y R17 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);
- 15 o los grupos R16 y R17, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R16 y R17, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- 20 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.
- 25 30. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, donde R2 es R5-N(R6)-C(O)-.
31. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, que se selecciona de la serie que consiste en:
- 30 [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,
ciclopropilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,
[2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,
- 35 propilamida del ácido 2-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,
propilamida del ácido 2-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-tiazol-5-carboxílico,
mono-(2-[[2-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carbonil]-amino]-etil) éster del ácido fosfórico,
propilamida del ácido 2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico,
- 40 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-carboxílico y
[2-(2-fenil-croman-6-iloxi)-tiazol-5-ilmetil]-piridin-4-ilmetil-amina,
o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.