

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 556**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2012 PCT/EP2012/051189**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12101197**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2012 E 12701126 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2667870**

54 Título: **Derivados de ácido 3-heteroaroilamino-propiónico sustituidos y su uso como compuestos farmacéuticos**

30 Prioridad:

26.01.2011 EP 11305078

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RUF, SVEN;
SADOWSKI, THORSTEN;
WIRTH, KLAUS;
SCHREUDER, HERMAN y
BUNING, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

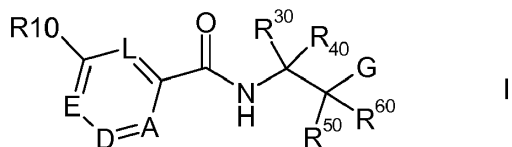
ES 2 604 556 T3

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

Derivados de ácido 3-heteroaroilamino-propiónico sustituidos y su uso como compuestos farmacéuticos

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



10 en la que A, D, E, L, G, R¹⁰, R³⁰, R⁴⁰, R⁵⁰ y R⁶⁰ tienen los significados indicados posteriormente, que son compuestos activos farmacéuticos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la aterosclerosis, el fallo cardíaco, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias, por ejemplo. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, su uso y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

15 La catepsina A (EC = 3.4.16.5; símbolo génico CTSA) es una proteasa también conocida como carboxipeptidasa A lisosómica o proteína protectora. Pertenece a una familia de serina carboxipeptidasas que contiene solo otros dos representantes de mamífero, serina carboxipeptidasas inducibles por retinoides y proteína similar a carboxipeptidasa vitelogénica. Dentro de la célula, la catepsina A reside en los lisosomas en los que forma un complejo de alto peso molecular con β-galactosidasa y neuraminidasa. La interacción de la catepsina A con estas glucosidasas es esencial para su orientación correcta al lisosoma y las protege de la proteólisis intralisosómica. Una deficiencia de catepsina A que resulta de diversas mutaciones del gen *ctsa* conduce a una deficiencia secundaria de β-galactosidasa y neuraminidasa que se manifiesta como el trastorno de almacenamiento lisosómico recesivo autosómico galactosialidosis (cfr. A. d'Azzo y cols., en "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). La mayoría de las mutaciones identificadas en *ctsa* son mutaciones de sentido alterado que afectan al plegamiento o la estabilidad de la proteína. No se observó que ninguna de ellas se produjera en el sitio activo de la enzima (G. Rudenko y cols., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Según esto, el trastorno del almacenamiento lisosómico se puede corregir con mutantes de catepsina A catalíticamente inactivos (N. J. Galjart y cols., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). Por lo tanto, la función estructural de la catepsina A se puede separar de su actividad catalítica. Esto también es subrayado por la observación de que en contraste con los ratones deficientes en el gen *ctsa*, los ratones que soportan una mutación catalíticamente inactivadora en el gen *ctsa* no desarrollan signos de la enfermedad humana galactosialidosis (R. J. Rottier y cols., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyrantepe y cols., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

20 La catepsina A presenta actividad de carboxipeptidasa a pH ácido y actividades de desamidasa y esterasa a pH neutro contra diversos péptidos bioactivos naturales. Estudios in vitro han indicado que la catepsina A convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la bradicinina en bradicinina 1-8, que es el ligando para el receptor de bradicinina B1. Hidroliza endotelina-1, neurocinina y oxitocina y desamida la sustancia P (cfr. M. Hiraiwa, Cell. Mol. Life Sci. 56 (1999), 894-907). Se ha detectado alta actividad de catepsina A en la orina, sugiriendo que es responsable de la degradación de bradicinina tubular (M. Saito y cols., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). Sin embargo, la enzima también se puede liberar de las plaquetas y los linfocitos y se expresa en células que presentan antígeno en las que podría estar implicada en el procesamiento del antígeno (W. L. Hanna y cols., J. Immunol. 153 (1994), 4663-4672; H. Ostrowska, Thromb. Res. 86 (1997), 393-404; M. Reich y cols., Immunol. Lett. (en línea, 30 de nov. de 2009)). La inmunohistoquímica de órganos humanos revelaba una expresión destacada en células tubulares renales, células epiteliales bronquiales, células de Leydig de los testículos y neuronas grandes del cerebro (O. Sohma y cols., Pediatr. Neurol. 20 (1999), 210-214). Se regula al alza durante la diferenciación de monocitos en macrófagos (N. M. Stamatou y cols., FEBS J. 272 (2005), 2545-2556). Aparte de las funciones estructural y enzimática, se ha mostrado que la catepsina A se asocia con neuraminidasa y una β-galactosidasa alternativamente empalmada para formar el complejo receptor de laminina y elastina de la superficie celular expresado en fibroblastos, células del músculo liso, condroblastos, leucocitos y ciertos tipos de células cancerosas (A. Hinek, Biol. Chem. 377 (1996), 471-480).

25 La importancia de la catepsina A para la regulación de los niveles locales de bradicinina se ha demostrado en modelos de hipertensión en animales. La inhibición farmacológica de la actividad de catepsina A incrementaba los niveles renales de bradicinina y evitaba el desarrollo de hipertensión inducida por sales (H. Ito y cols., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). Esto también se podría alcanzar mediante oligonucleótidos antisentido que suprimen la expresión de catepsina A (I. Hajashi y cols., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Además de en la hipertensión, los efectos beneficiosos de la bradicinina se han demostrado en diversas enfermedades cardiovasculares adicionales y otras enfermedades (cfr. J. Chao y cols., Biol. Chem. 387 (2006), 665-75; P. Madeddu y cols., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3 (2007), 208-221). Indicaciones clave de inhibidores de catepsina A incluyen por lo tanto aterosclerosis, fallo cardíaco, infarto cardíaco, hipertrofia cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción ventricular izquierda, en particular disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio,

enfermedades renales tales como fibrosis renal, fallo renal e insuficiencia renal; enfermedades hepáticas tales como fibrosis hepática y cirrosis hepática, complicaciones de la diabetes tales como nefropatía, así como protección orgánica de órganos tales como el corazón y el riñón

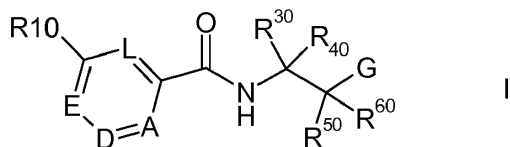
5 Según se indica anteriormente, los inhibidores de catepsina A pueden evitar la generación del ligando del receptor de bradicinina B1 bradicinina 1-8 (M. Saito y cols., *Int. J. Tiss. Reac.* 17 (1995), 181-190). Esto ofrece la oportunidad de usar inhibidores de catepsina A para el tratamiento del dolor, en particular el dolor neuropático, y la inflamación, como se ha observado para los antagonistas del receptor de bradicinina B1 (cfr. F. Marceau y cols., *Nat. Rev. Drug Discov.* 3 (2004), 845-852). Los inhibidores de catepsina A se pueden usar además como agentes antiplaquetarios como se ha demostrado para el inhibidor de catepsina A ebelactona B, un derivado de propiolactona, que suprime la agregación de plaquetas en animales hipertensos (H. Ostrowska y cols., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 45 (2005), 348-353).

15 Además, como otras serina proteasas tales como prostasina, elastasa o matriptasa, la catepsina A puede estimular el canal de sodio epitelial (ENaC) sensible a amilorida y de ese modo está implicada en la regulación de volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales (cfr. C. Planes y cols., *Curr. Top. Dev. Biol.* 78 (2007), 23-46). Así, las enfermedades respiratorias se pueden mejorar mediante el uso de inhibidores de catepsina A, tales como fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio y carcinoma pulmonar. La modulación de catepsina A en el riñón se podría usar para promover la diuresis y de ese modo inducir un efecto hipotensor.

20 Además del susodicho compuesto ebelactona B, se han encontrado un efecto inhibidor sobre la catepsina A para ciertos derivados de fenilalanina dipeptídicos que se describen en el documento JP 2005/145839. Existe una necesidad de compuestos adicionales que inhiban catepsina A y ofrezcan una oportunidad para el tratamiento de la enfermedad mencionada y enfermedades adicionales en las que la catepsina A representa un papel. La presente invención satisface esta necesidad al proporcionar los derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos con oxígeno de la fórmula I definida posteriormente.

30 Ya se han descrito ciertos compuestos en los que puede estar presente un resto ácido 3-heteroarilamino-propiónico. Por ejemplo, en el documento WO 2006/076202, se describen derivados amínicos, que modulan la actividad de receptores nucleares esteroideos que soportan sobre el átomo de nitrógeno de la función amina un grupo heteroarilo y un grupo adicional que se define muy ampliamente. En el documento US 2004/0072802, se describen derivados de β -aminoácido definidos ampliamente que soportan un grupo acilo sobre el grupo amino en β y son inhibidores de metaloproteasas de matriz y/o factor de necrosis tumoral. En los documentos WO 2009/080226 y WO 2009/080227, que se refieren a antagonistas del receptor de ADP plaquetario P2Y12 e inhiben la agregación de plaquetas, se describen derivados de ácido carboxílico sustituidos con pirazoloilamino que, sin embargo, soportan adicionalmente un derivado de ácido carboxílico sobre el átomo de carbono que soporta el grupo pirazoloilamino. Otros compuestos sustituidos con pirazoloilamino, en los que el átomo de nitrógeno del grupo amino está conectado a un sistema anular y que son inhibidores de las enzimas de coagulación de la sangre factor Xa y/o factor VIIa, se describen en el documento WO 2004/056815. Otros compuestos estructuralmente similares se divulgan en los documentos WO2008/080969 y WO2009/153721.

45 Una materia de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



en donde

50 A se elige de la serie que consiste en C(R¹) y N;

D se elige de la serie que consiste en C(R²) y N;

E se elige de la serie que consiste en C(R³);

L se elige de la serie que consiste en C(R⁴) y N;

donde al menos uno y como mucho dos de A, D o L es N;

ES 2 604 556 T3

G se elige de la serie que consiste en R^{71} -O-C(O)-, R^{72} -N(R^{73})-C(O)- y tetrazol-5-ilo;

R^1 se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

5 R^2 se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₇), alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-CO-, alquil(C₁-C₆)-CO-HN-, -NR¹²R¹³, Het², cicloalquil(C₃-C₇)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^3 es R¹¹-O-;

R^4 se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-, HO-, NR¹²R¹³, Het²;

10 R^{10} se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, HO-, -NR¹²R¹³, Het², fenil-C_sH_{2s}-(O)_t, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y en donde t es un número entero elegido de la serie que consiste en 0 y 1;

con la condición de que uno de R¹, R², R³, R⁴ o R¹⁰ sea un sustituyente cíclico;

R^{11} se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₁₀);

R^{12} y R^{13} se eligen independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y R¹⁵;

15 R^{15} es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil(C₁-C₆)-O-;

R^{30} se elige de la serie que consiste en R³¹, cicloalquilo (C₃-C₇), R³²-C_uH_{2u}- y Het³-C_uH_{2u}-, en donde u es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

20 R^{31} es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

25 R^{32} se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂-, H₂N-, alquil(C₁-C₆)-NH-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹, alquil(C₁-C₄)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil(C₁-C₄)-S(O)₂-NH- y NC-;

30 R^{33} se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂- y NC-;

35 R^{40} se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄); o R³⁰ y R⁴⁰ junto son (CH₂)_x que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes, en donde x es un número entero elegido de la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno;

40 R^{71} se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₈) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en alquil(C₁-C₆)-O- y alquil(C₁-C₆)-C(O)-O-;

R⁷² y R⁷³ se eligen independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂);

Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), HO-alquilo(C₁-C₆), Het⁴, -(CH₂)_x-fenilo, alquil(C₁-C₆)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-(CH₂)_x-O-, -CF₃, -CO-alquilo(C₁-C₆), -NR¹²R¹³, Het², -CO-NR¹²R¹³, CO-Het², alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)_z- y NC-;

y en donde el fenilo puede estar sustituido con -CH=CH-CH=CH-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CF₂-O- o -N(alquil(C₁-C₃))-CH=CH-;

Het¹, independientemente de cada uno de los otros grupos Het¹, es un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 4 miembros a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo adicionales idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-, alquilo(C₁-C₄)-O-, oxo y NC-;

Het² es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual está unido Het² y opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional elegido de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil(C₁-C₄)-O-;

Het³, independientemente de cada uno de los otros grupos Het³, es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;

m, independientemente de cada uno de los otros números m, es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, C₅H_{2s}, C_uH_{2u} y (CH₂)_x, independientemente unos de otros, e independientemente de cualquiera de los otros sustituyentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Si elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, se pueden presentar varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes unos de otros y en cada caso pueden tener cualquiera de los significados indicados, y en cada caso pueden ser idénticos a o diferentes de cualquier otro de tales elementos. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser idénticos o diferentes.

Los grupos alquilo, es decir residuos hidrocarbonados saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo un grupo alquil-O- (grupo alquiloxi, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, por ejemplo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₁₀) presente en los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C₁-C₈), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₆), en otra realización 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 alquilo (C₂-C₃), en otra un grupo metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₈) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C₁-C₆), en otra realización 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 alquilo (C₂-C₃), en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C₁-C₈) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser independientemente de cada uno de los otros grupos alquilo (C₁-C₈) un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₆) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I 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 alquilo (C₂-C₃), en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C₁-C₆) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser independientemente de cada uno de los otros grupos alquilo (C₁-C₆) un grupo

de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_4) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_4) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser independientemente de cada uno de los otros grupos alquilo (C_1-C_4) un grupo de cualquiera de estas realizaciones. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, grupos propilo incluyendo propilo (es decir n-propilo) e isopropilo, grupos butilo incluyendo butilo (es decir n-butilo), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, grupos pentilo incluyendo pentilo (es decir n-pentilo), 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, grupos hexilo incluyendo hexilo (es decir n-hexilo), 3,3-dimetilbutilo e isohexilo, grupos heptilo incluyendo heptilo (es decir n-heptilo), grupos octilo incluyendo octilo (es decir n-octilo), grupos nonilo incluyendo nonilo (es decir n-nonilo) y grupos decilo incluyendo decilo (es decir n-decilo). Ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, propoxi (es decir n-propoxi), isopropoxi, butoxi (es decir n-butoxi), isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (es decir n-pentoxi). Ejemplos de alquil-S(O)_m- son metilsulfanil- (CH_3-S-), metanosulfanil- ($CH_3-S(O)-$), metanosulfonilo ($CH_3-S(O)_2-$), etilsulfanil- (CH_3-CH_2-S-), etanosulfanil- ($CH_3-CH_2-S(O)-$), etanosulfonilo ($CH_3-CH_2-S(O)_2-$), 1-metiletilsulfanil- ($(CH_3)_2CH-S-$), 1-metiletanosulfanil- ($(CH_3)_2CH-S(O)-$), 1-metiletanosulfonilo ($(CH_3)_2CH-S(O)_2-$). En una realización de la invención, el número m se elige de 0 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes. En otra realización, el número m en cualquiera de sus presencias es, independientemente de su significado en otras presencias, 0. En otra realización, el número m en cualquiera de sus presencias es, independientemente de su significado en otras presencias, 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualesquiera posiciones, con tal de que el compuesto sea suficientemente estable y sea adecuado como un compuesto activo farmacéutico. El requisito previo de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y adecuados como un compuesto activo farmacéutico se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, un átomo de carbono individual en cualquier grupo alquilo en los compuestos de la fórmula I, así como en otros grupos tales como grupos cicloalquilo y grupos heterocíclicos, por ejemplo, independientemente de cualquier otro átomo de carbono, no soporta más de un sustituyente que está unido a través de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, tal como sustituyentes HO-, alquil(C_1-C_4)-O- o alquil(C_1-C_4)-S(O)_m-, por ejemplo. Un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor puede no estar sustituido, es decir no soportar sustituyentes flúor, o estar sustituido, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes flúor, o con uno, dos o tres sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualesquiera posiciones. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden soportar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH_2) pueden soportar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo con flúor también se aplican si el grupo soporta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. 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. Ejemplos de grupos alquil-O- sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Ejemplos de grupos alquil-S(O)_m- sustituidos con flúor son trifluorometilsulfanil- (CF_3-S-), trifluorometanosulfanil- ($CF_3-S(O)-$) y trifluorometanosulfonilo ($CF_3-S(O)_2-$).

Las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alcanodiilo (grupos alquilo divalentes) incluyendo los grupos divalentes C_5H_{2s} , C_uH_{2u} y $(CH_2)_x$. También la parte alquímica de un grupo alquilo sustituido se puede considerar un grupo alcanodiilo. Así, los grupos alcanodiilo también pueden ser lineales o ramificados, los enlaces con los grupos adyacentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones y pueden empezar desde el mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden estar sustituidos con sustituyentes flúor. Ejemplos de grupos alcanodiilo incluyendo los grupos C_5H_{2s} y C_uH_{2u} y, en la medida que constituyan cadenas de polimetileno, los grupos $(CH_2)_x$ son $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o uno o dos sustituyentes flúor, por ejemplo, son $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$.

El número de átomos de carbono de anillo en un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) puede ser 3, 4, 5, 6 o 7. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En cuanto a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), pueden no estar sustituidos, es decir no soportar sustituyentes alquilo, o estar sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres o cuatro, o con uno o dos, sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes, por ejemplo con grupos metilo, sustituyentes que pueden estar situados en cualesquiera posiciones. Ejemplos de tales grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. En cuanto a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes flúor, pueden no estar sustituidos, es decir no soportar sustituyentes flúor, o estar sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o con uno o dos sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar situados en

cualesquiera posiciones del grupo cicloalquilo y también pueden estar situados en un sustituyente alquilo del grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo (C₃-C₇), que pueden representar R¹¹ o R³⁰, por ejemplo, son ciclopropilmetil-, 5
ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. Las explicaciones con respecto a los grupos cicloalquilo se aplican de forma correspondiente a grupos cicloalquilo divalentes (grupos cicloalcanodiilo), que se pueden presentar en el caso de que los dos grupos R³⁰ y R⁴⁰ juntos sean 10
(CH₂)_x. También la parte cicloalquílica de un grupo cicloalquilo sustituido se puede considerar un grupo cicloalcanodiilo. Así, por ejemplo, los enlaces a través de los cuales un grupo cicloalcanodiilo se conecta a los grupos adyacentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones y pueden empezar desde el mismo átomo de carbono de anillo, como en el caso del grupo cicloalcanodiilo que está presente si R³⁰ y R⁴⁰ juntos son (CH₂)_x, o desde átomos de carbono de anillo diferentes.

En grupos fenilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones. En el caso de los sustituyentes divalentes -O-CH₂-O- (metilendioxi) y -O-CF₂-O- (difluorometilendioxi) que pueden estar presentes en grupos fenilo y heterociclos aromáticos, los dos átomos de oxígeno están unidos a átomos de carbono de anillo adyacentes del grupo fenilo o el heterociclo aromático y reemplazan a dos átomos de hidrógeno del sistema 20
originario. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3, la posición 2,4, la posición 2,5, la posición 2,6, la posición 3,4 o la posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3,4, la posición 2,3,5, la posición 2,3,6, la posición 2,4,5, la posición 2,4,6 o la posición 3,4,5. Si un grupo fenilo soporta cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3,4,5, la posición 2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. Si un grupo fenilo polisustituido soporta 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 opcionalmente sustituido puede ser uno, dos, tres, cuatro o cinco. En una realización de la invención, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, independientemente de cualquier otro grupo fenilo 30
opcionalmente sustituido en un compuesto de la fórmula I, soporta uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, sustituyentes idénticos o diferentes, y en otra realización no está sustituido.

Asimismo, en grupos heterocíclicos, incluyendo heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 miembros y 6 miembros que pueden representar R³², R³³ y Ar, heterociclos monocíclicos saturados e insaturados de 4 miembros a 8 miembros que pueden representar Het¹ y heterociclos monocíclicos saturados de 4 miembros a 7 miembros que pueden representar Het² y Het³, sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones y pueden estar presentes en átomos de carbono de anillo y/o en átomos de nitrógeno de anillo adecuados. La presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes que pueden estar 40
presentes en heterociclos sustituidos en los compuestos de la fórmula I depende del tamaño del anillo, el número y el tipo de los heteroátomos de anillo y el grado de insaturación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes idénticos o diferentes en cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, independientemente del número de sustituyentes en cualquier otra presencia de este grupo y el número de sustituyentes en cualquier otro grupo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I, es uno, dos, tres, cuatro o cinco, en otra realización uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. Átomos de nitrógeno de anillo que soportan opcionalmente un sustituyente incluyen átomos de nitrógeno de anillo en anillos heterocíclicos saturados distintos a aquellos a través de los cuales está unido tal anillo, y el átomo de nitrógeno de anillo en heterociclos aromáticos de 5 miembros tales como pirrol, imidazol o triazol, que en el heterociclo originario soportan un átomo de hidrógeno. En una realización de la invención, los sustituyentes en cualesquiera átomos de nitrógeno de anillo en grupos heterocíclicos se eligen de aquellos de los sustituyentes especificados en la definición del grupo respectivo que están unidos a través de un átomo de carbono, por ejemplo de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y R³³, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en el caso del heterociclo aromático que puede representar R³², de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇) en el caso del heterociclo aromático que puede 55
representar R³³, y son alquilo (C₁-C₆) en el caso del heterociclo aromático que puede representar Ar y alquilo (C₁-C₄) en el caso de Het¹, Het² y Het³. Generalmente, además de soportar opcionalmente los sustituyentes indicados en la definición del grupo respectivo, átomos de nitrógeno de anillo adecuados en los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, en particular grupos heterocíclicos aromáticos tales como los grupos heterocíclicos que pueden representar R³², R³³ y Ar, por ejemplo el átomo de nitrógeno de anillo en un grupo piridinilo, también pueden soportar un sustituyente óxido -O⁻ y estar presentes como un N-óxido.

Los heteroátomos de anillo especificados en las definiciones de grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, incluyendo los heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 miembros y 6 miembros que pueden representar R³², R³³ y Ar y los heterociclos que representan Het¹, Het², y Het³, pueden estar presentes generalmente en cualquier combinación y situados en cualesquiera posiciones de anillo adecuadas, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y adecuados como un compuesto activo 65

farmacéutico, según se menciona anteriormente. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes. En otra realización, dos heteroátomos de anillo en cualquier anillo heterocíclico no aromático en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes. En otra realización, dos heteroátomos de anillo elegidos de la serie que consiste en átomos de N que soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente y están unidos a los átomos de anillo adyacentes por enlaces sencillos, los átomos de O y los átomos de S en un heterociclo no aromático no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes. En un heterociclo aromático, la elección de los heteroátomos de anillo y sus posiciones está limitada por el requisito previo de que el anillo sea aromático, es decir, comprenda un sistema cíclico de seis electrones π deslocalizados. Así, por ejemplo, en un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros, solo los átomos de nitrógeno pueden estar presentes como heteroátomos de anillo, y en un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros, solo puede estar presente un heteroátomo de anillo elegido de la serie que consiste en átomos de O, átomos de S y átomos de N que soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Un heterociclo insaturado que puede representar Het¹ puede ser aromático, por ejemplo en el caso de un grupo pirrolilo, imidazolilo o triazolilo que está unido a través de un átomo de nitrógeno de anillo y puede representar Het¹, o no aromático y comprender uno o dos dobles enlaces dentro del anillo que pueden estar presentes en cualesquiera posiciones. En una realización, un heterociclo de 4 miembros que representa Het¹ no puede ser insaturado. Un grupo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier átomo de anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno de anillo adecuado, respectivamente, según se indica en la definición del grupo respectivo. El grupo Het¹ puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros u 8 miembros. Los grupos Het² y Het³ pueden ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

Ejemplos de heterociclos aromáticos, de uno cualquiera o más de los cuales se eligen en una realización de la invención los heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 miembros y 6 miembros que pueden representar R³², R³³ y Ar y, en tanto sea aplicable, el grupo Het¹, son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,3,4]oxadiazol, piridina, piridacina, pirimidina y piracina, que pueden estar todos unidos a través de cualquier átomo de carbono de anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno de anillo adecuado, y que todos están opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. Ejemplos de residuos específicos de heterociclos aromáticos, de uno cualquiera o más de los cuales se elige en una realización de la invención el residuo heterocíclico monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que puede representar R³², R³³ o Ar y, en tanto sea aplicable, el grupo Het¹, son pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo (2-tienilo), tiofen-3-ilo (3-tienilo), imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo (2-piridilo), piridin-3-ilo (3-piridilo), piridin-4-ilo (4-piridilo), piridacin-3-ilo, piridacin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y piracin-2-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente.

Ejemplos de heterociclos saturados y heterociclos insaturados no aromáticos, de los que uno o más de los cuales se eligen independientemente unos de otros en una realización de la invención los grupos Het¹, Het² y Het³, en tanto sea aplicable con respecto al tamaño del anillo y el grado de saturación, son azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, 4,5-dihidro-1H-imidazol, [1,3]dioxolano, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperacina, [1,3]dioxano, [1,4]dioxano, morfolina, tiomorfolina, azepano, oxepano, tiepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepeano y azocano, que están todos opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. Ejemplos de residuos específicos de heterociclos saturados e insaturados no aromáticos, de uno o más de los cuales se eligen independientemente unos de otros en una realización de la invención los grupos Het¹, Het² y Het³, en tanto sea aplicable con respecto al tamaño del anillo, el grado de saturación y el tipo del átomo a través del cual está unido el residuo, son azetidín-1-ilo, oxetan-3-ilo, tietan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydrotiofen-2-ilo, tetrahydrotiofen-3-ilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-4-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo, oxazolidin-5-ilo, tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, tiazolidin-4-ilo, tiazolidin-5-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropirán-2-ilo, tetrahidropirán-3-ilo, tetrahidropirán-4-ilo, tetrahidrotiopirán-2-ilo, tetrahidrotiopirán-3-ilo, tetrahidrotiopirán-4-ilo, piperacín-1-ilo, piperacín-2-ilo, [1,3]dioxan-2-ilo, [1,3]dioxan-4-ilo, [1,3]dioxan-5-ilo, [1,4]dioxan-2-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, [1,3]diazepan-1-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, [1,4]oxazepan-1-ilo y [1,4]tiazepean-1-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno en cualquier presencia en los compuestos de la fórmula I, independientemente de todas las otras presencias, es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor.

5 Un sustituyente oxo, es decir un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace, cuando está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno en el átomo de carbono del sistema originario al que está unido. Así, si un grupo CH₂ está sustituido con oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Un sustituyente oxo no puede estar presente en un átomo de carbono en un anillo aromático. Además de en átomos de carbono, los sustituyentes oxo también pueden estar presentes en un átomo de azufre de anillo en el grupo Het¹, en particular si el grupo Het¹ es saturado, y en el grupo Het³, para dar el miembro de anillo S(O) (S=O, es decir un grupo sulfóxido), si un sustituyente oxo está presente en el átomo de azufre, o el miembro de anillo S(O)₂ (S(=O)₂, es decir grupo sulfona), si dos sustituyentes oxo están presentes en el átomo de azufre. Como ejemplos de heterociclos que pueden representar Het¹ y Het³ y que portan un sustituyente oxo, se pueden mencionar un átomo de azufre, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofeno, 1-oxo-tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina, que están todos opcionalmente sustituyentes adicionales tales como sustituyentes alquilo (C₁-C₄) según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente.

La presente invención comprende todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo todos los enantiómeros y diastereoisómeros incluyendo los isómeros cis/trans. Asimismo, la invención comprende mezclas de dos o más formas estereoisómeras, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden tener todos independientemente unos de otros la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto el antípoda levógiro como el dextrógiro, en forma enantiómeramente pura y forma esencialmente enantiómeramente pura, por ejemplo con una relación molar de los dos enantiómeros de 99 : 1 o más, y en la forma de racematos y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención se refiere asimismo a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y forma esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de los isómeros cis/trans de 99 : 1 o más, y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans se puede producir en anillos sustituidos. La preparación de estereoisómeros individuales, si se desea, se puede llevar a cabo mediante la resolución de una mezcla según métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, o mediante el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, antes de una separación de estereoisómeros, se puede llevar a cabo una derivación. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la fase del compuesto de la fórmula I o en la fase de un producto intermedio en el transcurso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

Las sales fisiológicamente aceptables, incluyendo las sales farmacéuticamente utilizables, de los compuestos de la fórmula I comprenden generalmente un componente salino atóxico. Pueden contener componentes salinos inorgánicos u orgánicos. Estas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo ácido carboxílico (grupo hidroxycarbonilo, HO-C(O)-) y bases inorgánicas u orgánicas atóxicas. Bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de metal alcalino o compuestos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico, o amoníaco, aminocompuestos orgánicos e hidróxido de amonio cuaternario.

Las reacciones de compuestos de la fórmula I con bases para la preparación de las sales se llevan a cabo en general según procedimientos normales en un disolvente o diluyente. Ejemplos de sales de grupos ácidos son así sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas o sales amónicas que también pueden soportar uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir protonable, por ejemplo un grupo amino o un heterociclo básico, pueden estar presentes en la forma de sus sales por adición de ácido con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que en general se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante la reacción con un ácido en un disolvente o diluyente según procedimientos normales. Si los compuestos de la fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y uno básico en la molécula, la invención también incluye sales internas (betaínas, iones híbridos) además de las formas salinas mencionadas. La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja tolerabilidad fisiológica, no son directamente adecuadas como un producto farmacéutico, pero son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo, por medio de intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención también comprende todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I y sus sales, incluyendo solvatos fisiológicamente aceptables, tales como hidratos, es decir aductos con agua, y aductos con alcoholes como alcanoles (C₁-C₄).

65

En una realización de la invención, el grupo A es C(R¹), en otra realización A es N, en una realización de la invención, el grupo D se elige de la serie que consiste en N, en otra realización de la serie que consiste en C(R²), en una realización de la invención, el grupo E se elige de la serie que consiste en C(R³), en una realización de la invención, el grupo L se elige de la serie que consiste en N, en otra realización de la serie que consiste en C(R⁴), con la condición de que uno o dos de los grupos A, D, L sea N.

En otra realización de la invención, el grupo A es N y los grupos D, E y L son C(R²), C(R³) y C(R⁴).

En otra realización de la invención, el grupo D es N y los grupos A, E y L son C(R¹), C(R³) y C(R⁴).

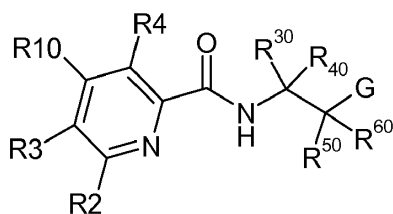
En otra realización de la invención, el grupo L es N y los grupos A, D y E son C(R¹), C(R²) y C(R³).

En otra realización de la invención, los grupos A y D are N y los grupos E y L son C(R³) y C(R⁴).

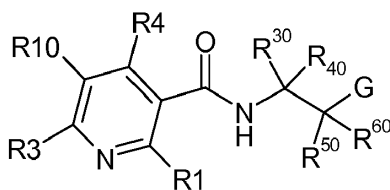
En otra realización de la invención, el grupo A y L es N y los grupos D y E son C(R²) y C(R³).

En otra realización de la invención, el grupo D y L es N y los grupos A y E son C(R¹) y C(R³).

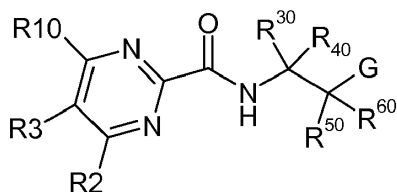
En lo relativo a las fórmulas que resultan de la fórmula I mediante la incorporación de los significados de A, D, E o L, en una realización de la invención, un compuesto de la fórmula I es un compuesto de una cualquiera o más de las fórmulas I-1, I-2, I-4 o I-6 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde los grupos A, D, E, G, R¹, R², R³, R¹⁰, R³⁰, R⁴⁰, R⁵⁰ y R⁶⁰ se definen como en los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente.



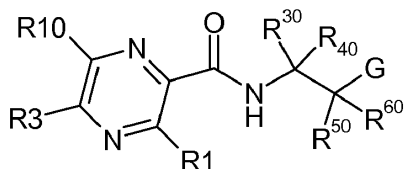
I-1



I-2



I-4



I-6

En una realización de la invención, el grupo G se elige de la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)-, R⁷²-N(R⁷³)-C(O)- y tetrazol-5-ilo, en otra realización de la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)- y R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-, en otra realización G es R⁷¹-O-C(O)-, y en otra realización G es R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-.

En una realización de la invención, el grupo R¹ se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) y NC-, en

otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), HO- y alquil(C₁-C₆)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) y alquil(C₁-C₆)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₆), 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, y en otra realización R¹ es hidrógeno. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₆) que se presenta en R¹ es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización es metilo.

En una realización de la invención, el grupo R² se elige de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₇) y cicloalquil(C₃-C₇)-C_sH_{2s-}, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquil(C₃-C₇)-C_sH_{2s-} y Ar-C_sH_{2s-}, en otra realización R² es alquilo (C₁-C₇), en otra realización R² es cicloalquil(C₃-C₇)-C_sH_{2s-}, y en otra realización R² es Ar-C_sH_{2s-}. En una realización, s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en otra realización de la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización de la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización s es 0, y en otra realización s es 1. En una realización de la invención, R² es Ar-C_sH_{2s-} y s es 0, es decir, R² es el grupo Ar y el grupo D es así el grupo N(Ar). En una realización, el grupo alcanodiilo divalente C_sH_{2s} es un grupo lineal. En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₇) que representa R² es un grupo alquilo (C₃-C₇), en otra realización un grupo alquilo (C₃-C₆). En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que se presenta en R² es un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₅-C₆), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que se presenta en R² se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y piridinilo, y en otra realización un grupo Ar que está presente en R² es fenilo, grupos que están todos opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, un grupo Ar que está presente en R² está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización, está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización, está opcionalmente sustituido con un sustituyente, en otra realización, está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización, está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, y en otra realización, está sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que está presente en R² se eligen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_{m-} y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O- y alquil(C₁-C₆)-S(O)_{m-}, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆) y alquil(C₁-C₆)-S(O)_{m-}, 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 flúor y cloro, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro y metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₆) que está presente en R² es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización es metilo.

Ejemplos de grupos Ar que pueden estar presentes en R², y de uno o más de los cuales se elige en una realización de la invención un grupo Ar que está presente en R², son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-terc-butil-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-terc-butoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2,3-metilenedioxi-fenilo, 2,3-difluorometilenedioxi-fenilo, 3,4-metilenedioxi-fenilo, 3,4-difluorometilenedioxi-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-metanosulfonil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-sulfamoil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-3-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo.

En una realización de la invención, el grupo R³ es f alquil(C₁-C₆)-O-.

En una realización, el grupo Het² que pueden estar presentes en el grupo R², R⁴ o R¹⁰, es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 5 miembros, que, además del átomo de nitrógeno a través del cual se une Het², comprende opcionalmente un

heteroátomo de anillo adicional elegido de la serie nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el grupo Het² que puede estar presente en el grupo R², R⁴ o R¹⁰ no comprende un heteroátomo de anillo adicional además del átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une Het². En una realización, el grupo Het² que puede estar presente en el grupo R², R⁴ o R¹⁰ se selecciona de la serie pirrolidina, piperidina y morfolina.

5 En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het² que puede estar presente en el grupo R², R⁴ o R¹⁰ es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización este grupo Het² no está sustituido. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het² que puede estar presente en el grupo R², R⁴ o R¹⁰ se eligen de la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil(C₁-C₄)-O-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil(C₁-C₄)-O-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y HO- y alquil(C₁-C₄)-O-, en otra realización son sustituyentes alquilo (C₁-C₄), y en otra realización son sustituyentes HO-.

15 En una realización de la invención, los grupos R¹² y R¹³ se eligen independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y R¹⁵, y en otra realización son grupos R¹⁵ idénticos o diferentes. En una realización, uno de los grupos R¹² y R¹³ se elige de la serie que consiste en R¹⁵ y el otro es un grupo R¹⁵.

20 En una realización de la invención, el grupo alquilo (C₁-C₆) que representa el grupo R¹⁵ es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo metilo, en donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes como los indicados con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R¹⁵ es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, el grupo alquilo que representa R¹⁵ no está sustituido. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R¹⁵ se eligen de la serie que consiste en HO- y alquil(C₁-C₄)-O-.

30 En una realización de la invención, el grupo R³⁰ se elige de la serie que consiste en R³¹, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het³-C_uH_{2u}-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), R³²-C_uH_{2u}- y Het³-C_uH_{2u}-, en otra realización de la serie que consiste en R³²-C_uH_{2u}- y Het³-C_uH_{2u}-, en otra realización R³⁰ es R³²-C_uH_{2u}-, y en otra realización R³⁰ es R³¹. En una realización, u es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en otra realización de la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización de la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización u es 0, y en otra realización u es 1. En una realización, R³⁰ es R³²-C_uH_{2u}- y u es 0, es decir, en esta realización R³⁰ se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, el grupo alcanodilo divalente C_uH_{2u} es un grupo lineal.

40 En una realización, el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que representa R³⁰ es un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₅-C₆), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Het³ que está presente en R³⁰ es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo saturado de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización un heterociclo saturado de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, y en otra realización comprende un heteroátomo de anillo, que se eligen de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono de anillo y está opcionalmente sustituido según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, los heteroátomos de anillo en un grupo Het³ que está presente en R³⁰ se eligen de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het³ que está presente en R³⁰ es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización un grupo Het³ que está presente en R³⁰ no está sustituido. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het³ que está presente en R³⁰ se eligen de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄), en otra realización son sustituyentes alquilo (C₁-C₄).

60 En una realización de la invención, el grupo alquilo (C₁-C₁₀) que representa R³¹ es un grupo alquilo (C₁-C₈), en otra realización 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 otra realización un grupo alquilo (C₄-C₈), en otra realización un grupo alquilo (C₅-C₈), en donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R³¹ es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R³¹ no está sustituido, y en otra realización está sustituido con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos, en otra realización con un sustituyente según

se indica. En una realización, los sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R³¹ se eligen de la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C₃-C₇) y alquil(C₁-C₆)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y cicloalquilo (C₃-C₇), y en otra realización son sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇). En una realización, los átomos de halógeno que están presentes como sustituyentes en un grupo alquilo que representa R³¹ se eligen de la serie que consiste en flúor y cloro, y en otra realización son átomos de flúor y que además están sustituidos por otros sustituyentes, en esta última realización un grupo alquilo que representa R³¹ está así opcionalmente sustituido por sustituyentes flúor según se aplica a los grupos alquilo en los compuestos de la fórmula I en general. En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R³⁰ es un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₅-C₆), en otra realización un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención, el grupo R³² se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, en otra realización un heteroátomo de anillo, que se eligen de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, los heteroátomos de anillo en un heterociclo aromático que representa R³² se eligen de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización, son átomos de nitrógeno. En una realización, R³² se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros según se define, en otra realización R³² es un heterociclo monocíclico de 6 miembros según se define, en otra realización R³² se elige de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización R³² es fenilo, y en otra realización R³² es piridinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un fenilo grupo y un heterociclo aromático que representa R³² es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R³², en particular en un grupo fenilo, se eligen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-NH-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹, alquil(C₁-C₄)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil(C₁-C₄)-S(O)₂-NH- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-NH-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹ y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, alquil(C₁-C₆)-NH-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹ y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), R³³, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, Het¹ y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂-, H₂N-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹ y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) R³³, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹ y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), R³³, alquil(C₁-C₆)-O- y R³³-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), R³³ y alquil(C₁-C₆)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆) y R³³, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₆). En una realización, en caso de que los sustituyentes de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, Het¹ y Ar-C(O)-NH- estén presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R³², no más de dos de tales sustituyentes, en otra realización no más de uno de tales sustituyentes, están presentes, bien sin ningún otro sustituyente o bien junto con cualesquiera otros sustituyentes.

En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₆) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R³² 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, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R³² es un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₃-C₅), en otra realización un grupo

cicloalquilo (C₃-C₄), en otra realización, es un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R³² se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, en otra realización un heteroátomo de anillo, elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, y en otra realización, es un grupo fenilo, grupos que están todos opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en un grupo Ar que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R³² es uno o dos, en otra realización uno, y los sustituyentes opcionales se eligen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-O-, alquil(C₁-C₄)-S(O)_m- y NC-, 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 y (C₁-C₄)-alquilo, y en otra realización este grupo Ar no está sustituido.

En una realización, un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R³² es un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo adicionales, en otra realización un heteroátomo de anillo adicional, que se eligen de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R³² no comprende ningún heteroátomo de anillo adicional además del átomo de nitrógeno de anillo a través del cual está unido Het¹. En una realización, un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R³² está saturado, en otra realización, está insaturado. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R³² es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización tal grupo Het¹ no está sustituido. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R³² se eligen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-, alquil(C₁-C₄)-O- y oxo, en otra realización de la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), HO- y oxo, en otra realización de la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo, y en otra realización, son sustituyentes alquilo (C₁-C₄).

Ejemplos de grupos R³² de uno cualquiera o más de los cuales se elige en una realización de la invención R³² son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-terc-butil-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-terc-butoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2,3-metilenedioxi-fenilo, 2,3-difluorometilenedioxi-fenilo, 3,4-metilenedioxi-fenilo, 3,4-difluorometilenedioxi-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-metanosulfonil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-sulfamoi-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-3-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo.

En una realización de la invención, el grupo R³³ se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, en otra realización un heteroátomo de anillo, que se elige de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, los heteroátomos de anillo en un heterociclo aromático que representa R³³ se eligen de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización, son átomos de nitrógeno. En una realización, R³³ se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros según se define, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en otra realización R³³ es un heterociclo monocíclico de 6 miembros según se define, en otra realización, es un heterociclo aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en otra realización R³³ se elige de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra

realización de la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización R^{33} es fenilo, y en otra realización R^{33} es piridinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} se eligen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $HO-$, alquil(C_1-C_6)- $O-$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m-$, $H_2N-S(O)_2-$, di(alquil(C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$ y $NC-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $HO-$, alquil(C_1-C_6)- $O-$, $H_2N-S(O)_2-$, di(alquil(C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$ y $NC-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $HO-$, alquil(C_1-C_6)- $O-$ y $NC-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)- $O-$, alquil(C_1-C_4)- $S(O)_m-$ y $NC-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)- $O-$ y $NC-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)- $O-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_5), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_4), en otra realización, es un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{40} se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{40} es hidrógeno. En caso de que R^{30} y R^{40} sean diferentes y el átomo de carbono que soporta R^{30} y R^{40} sea así quiral, en una realización de la invención el compuesto de la fórmula I tiene en este átomo de carbono una configuración estereoquímica pura, bien configuración R o bien configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99 : 1 o más. En caso de que R^{30} sea $R^{32}-C_uH_{2u}-$ y u sea 0, es decir R^{30} sea fenilo o un heterociclo aromático según se define, R^{40} sea hidrógeno y R^{50} sea hidrógeno, en una realización de la invención el compuesto de la fórmula I tiene en el átomo de carbono que soporta R^{30} y R^{40} configuración S pura, o configuración S esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de configuración S a configuración R de 99 : 1 o más.

En caso de que R^{30} y R^{40} juntos sean un grupo divalente $(CH_2)_x$, los dos grupos R^{30} y R^{40} junto con el átomo de carbono que los soporta forman un anillo de cicloalcano elegido de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, que soporta los restos $-C(O)-NH$ y $-C(R^{50})(R^{60})-G$ representados en la fórmula I en el mismo átomo de carbono de anillo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están opcionalmente presentes en el grupo $(CH_2)_x$ es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno o dos, y en otra realización no están presentes sustituyentes alquilo en el grupo $(CH_2)_x$. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_4) que está presente como un sustituyente en el grupo $(CH_2)_x$ es un grupo metilo. En una realización, el número entero x se elige de la serie que consiste en 2, 4 y 5, en otra realización de 4 y 5, en otra realización x es 2, y en otra realización x es 4. En una realización de la invención, R^{30} y R^{40} juntos no pueden ser $(CH_2)_x$, y en esta realización R^{30} y R^{40} solo tienen así sus otros significados que se definen.

En una realización de la invención, el grupo R^{71} se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización R^{71} es hidrógeno, en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_6), en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_4), en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_3), y en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_2), en donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{71} es uno o dos, en otra realización, es uno, en otra realización un grupo alquilo que representa R^{71} no está sustituido. En una realización, sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{71} son sustituyentes alquil(C_1-C_6)- $O-$, en otra realización sustituyentes alquil(C_1-C_4)- $O-$, en otra realización sustituyentes alquil(C_1-C_3)- $O-$, en otra realización sustituyentes alquil(C_1-C_6)- $C(O)-O-$, en otra realización sustituyentes alquil(C_1-C_4)- $C(O)-O-$, en otra realización sustituyentes alquil(C_1-C_3)- $C(O)-O-$.

En una realización de la invención, los grupos R^{72} y R^{73} se eligen independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización, uno de los grupos R^{72} y R^{73} es hidrógeno, en otra realización se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización ambos grupos R^{72} y R^{73} son hidrógeno.

En una realización de la invención, un grupo Ar en cualquier presencia en los compuestos de la fórmula I, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, en otra realización un heteroátomo de anillo, que se elige de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en otra realización Ar se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en otra realización Ar se elige de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización un grupo Ar es fenilo, y en otra realización un grupo Ar es piridinilo, en donde el fenilo y todos los heterociclos están opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o posteriormente. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización un grupo Ar no está sustituido.

En una realización, en caso de que estén presentes sustituyentes de la serie que consiste en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_3))-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ y $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ en un grupo Ar que es fenilo, no están presentes más de dos de estos sustituyentes, en otra realización no más de uno de estos sustituyentes, bien sin ningún otro sustituyente o bien junto con cualesquiera otros sustituyentes. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se eligen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), $\text{HO}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, Het^4 , $-(\text{CH}_2)_x-\text{fenilo}$, $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-$, $\text{cicloalquil}(\text{C}_3-\text{C}_7)-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, Het^2 , $-\text{CO}-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{CO}-\text{Het}^2$, $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{S}(\text{O})_m-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-$ y $\text{NC}-$; en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-$, $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{S}(\text{O})_m-$ y $\text{NC}-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-$ y $\text{NC}-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4).

Una materia de la invención son todos los compuestos de la fórmula I en los que uno o más elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en la presente memoria como ejemplos de elementos, en donde todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son una materia de la presente invención. También con respecto a todos estos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualesquiera relaciones, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos son una materia de la presente invención.

Como un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de estos elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I en los que

G se elige de la serie que consiste en $\text{R}^{71}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ y $\text{R}^{72}-\text{N}(\text{R}^{73})-\text{C}(\text{O})-$;

R^{30} es $\text{R}^{32}-\text{C}_u\text{H}_{2u-}$, en donde u es un número entero elegido de la serie que consiste en 0 y 1;

R^{32} se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , $\text{HO}-$, $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-$, $\text{R}^{33}-\text{O}-$, $\text{R}^{33}-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{S}(\text{O})_m-$, $\text{di}(\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_4))\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{H}_2\text{N}-$, $\text{di}(\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6))\text{N}-$, Het^1 , $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $\text{Ar}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ y $\text{NC}-$;

R^{33} se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $\text{HO}-$, $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-$, $\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{S}(\text{O})_m-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{di}(\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_4))\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-$ y $\text{NC}-$;

R^{40} es hidrógeno.

Como otro de estos ejemplos de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de estos elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I en los que

G es $\text{R}^{71}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

R³⁰ es R³²-C_uH_{2u}-, en donde u es 0;

5 R³² se elige de la serie que consiste en fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, di((C₁-C₄)-alquil)N-S(O)₂-, H₂N-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹, alquil(C₁-C₄)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-;

10 R³³ se elige de la serie que consiste en fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂- y NC-;

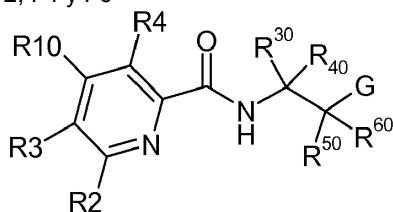
R⁴⁰ es hidrógeno.

15 Como otro de estos ejemplos de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de estos elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I en los que

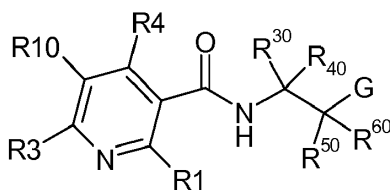
R⁵⁰ es hidrógeno;

20 R⁶⁰ es hidrógeno.

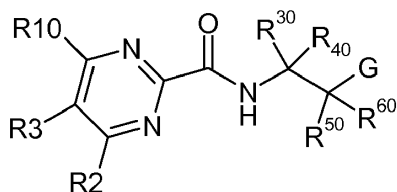
25 Como otro de estos ejemplos de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de estos elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I en los que la fórmula I se selecciona de la serie de subfórmulas I-1, I-2, I-4 y I-6



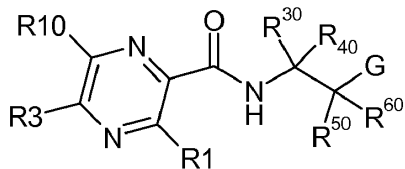
I-1



I-2

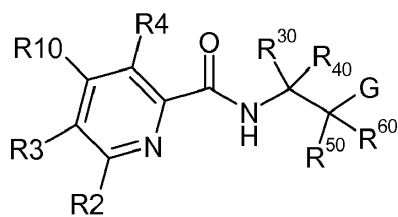


I-4



I-6

30 Como otro de estos ejemplos de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de estos elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I-1



I-1

en los que

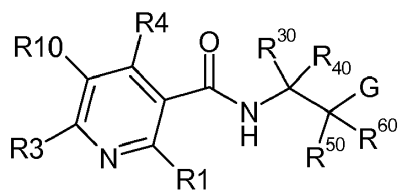
R^2 es $Ar-C_sH_{2s-}$, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0;

- 5 R^3 se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, $R^{11}-O-$, $HO-$, alquilo (C_1-C_6) y alquil(C_1-C_6)- $O-$; preferiblemente $HO-$ y alquilo (C_1-C_6);

R^4 es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno.

- 10 Como otro de estos ejemplos de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de estos elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I-1



I-2

- 15 en los que

R^1 es hidrógeno;

- 20 R^3 se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m-$, fenil- $C_sH_{2s-}(O)_t-$, $Het^4-(O)_t-$, $-NR^{12}R^{13}$, Het^2 , $R^{11}-O-$, $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O-$ y $Het^2-C(O)-O-$ y $NC-$, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y en donde t es un número entero elegido de la serie que consiste en 0 y 1;

R^4 es hidrógeno;

R^{10} se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)- $O-$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m-$, $HO-$, $-NR^{12}R^{13}$, Het^2 , fenil- $C_sH_{2s-}(O)_t-$, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y en donde t es un número entero elegido de la serie que consiste en 0 y 1.

- 25 Una materia de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se elige de cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se divulgan en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos de la fórmula I especificados que se divulgan en la presente memoria, independientemente de si se divulgan como un compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde el compuesto de la fórmula I es una materia de la invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación. Por ejemplo, una materia de la invención es un compuesto de la fórmula I que se elige de

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

- 35 Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

- Ácido (S)-3-[(6-cloro-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 5 Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 10 Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 15 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 20 Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 25 Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 30 Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 35 Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 40 Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 45 Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 50 Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 55 Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico
- 60 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 65 Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 10 Ácido (S)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 15 Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 20 Ácido (S)-3-[[3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 25 Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 30 Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 35 Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 40 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 50 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 55 Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 60 Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 65 Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

- Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 5 Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 10 Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico
- 15 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 30 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 35 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 40 Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 50 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 55 Ácido (S)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 60 Ácido (S)-3-[[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 65 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

5 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-piracin-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

10 Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

15 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico.

Por ejemplo, también es una materia de la invención un compuesto de la fórmula I que se elige de

20 Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

25 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-piracin-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

30 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

35 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

40 Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

45 Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

50 Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[6-(5-Acetil-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

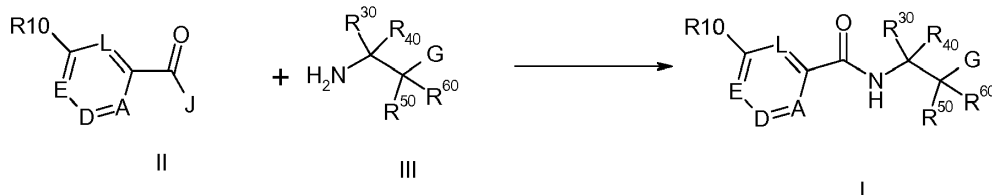
Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

55 o que es uno cualquiera de estos compuestos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde el compuesto de la fórmula I es una materia de la invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, a menos que se especifique una forma estereoisómera específica con respecto a cualesquiera átomos de carbono en el compuesto respectivo.

60 Otra materia de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I que se esbozan posteriormente mediante los que se pueden obtener los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de la fórmula I se puede llevar a cabo al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III con formación de un enlace amida. Diversos métodos sintéticos para la formación del enlace amida se describen en C. A. G. N. Montalbetti y cols., Tetrahedron 61 (2005), 10827-10852, por ejemplo.

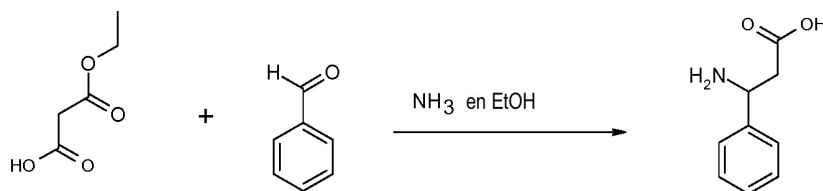
65

En general, los compuestos descritos en esta patente se sintetizan según el esquema general:



La formación del enlace amida entre el ácido carboxílico y el β-aminoácido se puede realizar mediante el uso de agentes de acoplamiento muy conocidos por un experto en la técnica y descritos, por ejemplo, en Tetrahedron (2005), 61(46), 10827-10852. Como alternativas, en lugar de un ácido carboxílico, se puede usar un cloruro de ácido carboxílico y en lugar del β-aminoácido, un éster de β-aminoácido, especialmente éster metílico o etílico.

Los β-aminoácidos usados dentro de este trabajo bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante métodos descritos, por ejemplo, en JACS 1935, 1279 o por Rhodionow en Chem. Abstr. 1953, 1051. El esquema de Rhodionow se representa posteriormente:



Los β-aminoácidos enantiopuros bien se pueden obtener comercialmente o bien se pueden preparar a partir del material racémico mediante procedimientos descritos en Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2006, 1941.

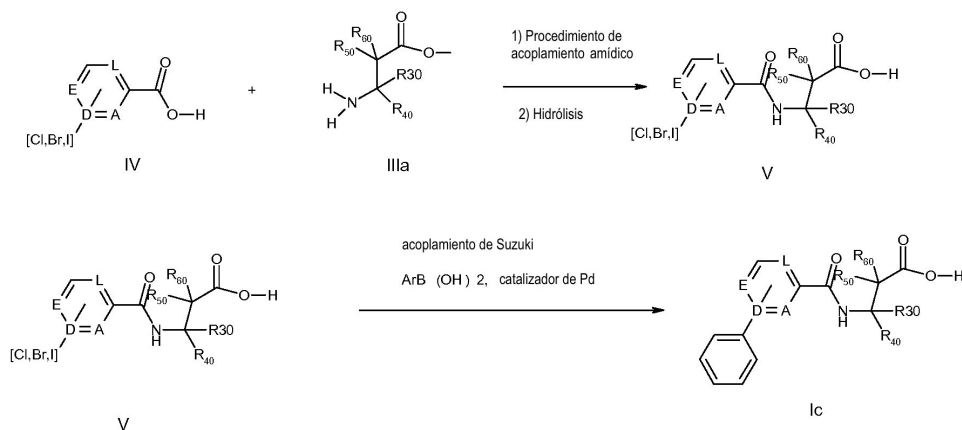
Un procedimiento general para el proceso de acoplamiento usando ácidos carboxílicos heterocíclicos se describe posteriormente. Los ácidos carboxílicos usados están disponibles comercialmente.

Procedimiento A

Se pesan 0,25 mmol del ácido carboxílico en un vial de reacción, se añaden 1,25 mmol de N-etilmorfolina en 1 ml de DMF, seguido por 0,245 mmol de TOTU en 0,5 ml de DMF. La mezcla se deja reaccionar durante 30 min. a TA. Se añaden 0,275 mmol del aminoácido suspendidos en 0,5 ml de DMF, el vial se cierra con un tapón de rosca y se agita durante la noche a TA. Se añaden 0,2 ml de TFA, la solución se filtra a través de filtros de jeringa y se somete directamente a HPLC prep.

Rendimiento de los productos: Entre 5% y 80%

Otro procedimiento general consiste en la síntesis de derivados de aminoácido con un grupo funcional adecuado para una reacción de Suzuki posterior según se muestra posteriormente.



Las etapas sintéticas se describen posteriormente con más detalle:

Etapa 1: Esterificación de β-aminoácidos

Síntesis de éster etílico de ácido (S)-3-amino-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

5 Se suspenden 5,0 g (27,3 mmol) de ácido (S)-3-amino-3-(2-fluorofenil)-propiónico en 27 ml de metil-THF y 16 ml de etanol y se calientan hasta 80°C. Se añaden 2,45 ml (4,02; 33,8 mmol; 1,24 eq) de SOCl₂ y la mezcla resultante se agita durante 2,5 h a 80°C. Se deja que la mezcla alcance TA y se agita durante la noche. El disolvente se evapora a vacío y se obtienen 9,2 g de material en bruto, que se lava varias veces con éter diisopropílico para obtener 6,34 g de material puro (Rendimiento: 94%).

10 Según este procedimiento, se han preparado los siguientes derivados:

Éster etílico de ácido (S)-3-amino-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-amino-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-amino-3-p-tolil-propiónico

15 Etapa 2: Acoplamiento de productos procedentes de 1 a ácidos carboxílicos heterocíclicos sustituidos con átomos de cloro o bromo:

Síntesis de éster etílico de ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-clorofenil)-propiónico

20 Se suspenden 4,87g (21 mmol) de ácido 6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carboxílico y 4,17 g (25,2 mmol, 1,2 eq) de CDI en 54 ml de Me-THF y se calientan hasta 50°C. Después de agitar durante 3,5 h a esta temperatura, la mezcla se enfría hasta 0°C en un baño de hielo y se añaden 3,39 ml (24,2, 1,15 eq) de trietilamina. Después de eso, se añaden en 20 minutos 6,1 g (23,1 mmol, 1,1 eq) de éster etílico de ácido (S)-3-amino-3-(2-cloro-fenil)-propiónico y se deja que la mezcla resultante alcance TA y se agita durante la noche. Se añaden 50 ml de agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava varias veces con 50 ml de solución saturada de NaHCO₃ seguido por 50 ml de solución de HCl 1 N. La fase orgánica se evapora a vacío y se obtienen 8,43 g de producto. Rendimiento: 89%.

25 Según este procedimiento, se han preparado los siguientes derivados:

Éster etílico de ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

30 Éster etílico de ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-[(5-bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-[(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico de ácido (S)-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

35 Éster etílico de ácido (S)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Etapa 3: Hidrólisis de productos procedentes de la etapa 2:

Síntesis de ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-clorofenil)-propiónico

40 Se disuelven 8,03 g (20,21 mmol) de éster etílico de ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico en 15,2 ml (30,32 mmol, 1,5 eq) de solución de NaOH 2 N y se agitan a 50°C durante 9 horas. La mezcla resultante se agita durante la noche a TA. Se añaden 105 ml de agua y 30 ml de isopropanol y el pH se ajusta hasta pH = 3,0 con HCl 2 N. El precipitado se separa y se seca a vacío para proporcionar 3,74 g de producto (Rendimiento: 50%).

Según este procedimiento, se han preparado los siguientes derivados:

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

5 Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

10 Ácido (S)-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Procedimientos para acoplamientos de Suzuki:

Procedimiento general B

Síntesis de ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico (Ejemplo 263)

15 Se disuelven 50 mg (0,12 mmol) de ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico en 3 ml de DMF, se añaden 120 mg (0,16 mmol, 1,35 eq) de ácido fenilborónico, 10 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) como catalizador y 1 ml de solución de Na₂CO₃ 1 N y la mezcla resultante se calienta hasta 100°C durante 6 horas. La mezcla se filtra a través de un taco de celita y se somete a cromatografía HPLC preparativa para dar 15 mg (31%) de producto.

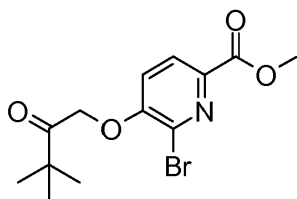
20

Procedimiento general C

Síntesis de ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico (Ejemplo 353)

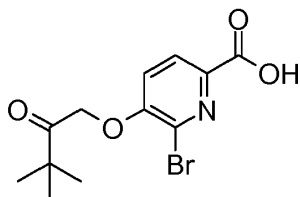
25 Se añaden a una solución de 50 mg (0,13 mmol) de ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico en 3 ml de DMF: 25 mg (0,21 mmol, 1,5 eq) de ácido fenilborónico, 60 mg de Na₂CO₃ (0,56 mmol, 4,2 eq) y 10 mg (0,13 eq) di-micro-clorobis[2-[(dimetilamino)metil]fenil-C,N]DIPAL como catalizador. Después de la adición de 1 ml de agua, la mezcla resultante se calienta hasta 100°C durante 6 horas, la reacción se filtra a través de un taco de celita y la solución resultante se somete a cromatografía HPLC preparativa dando 16 mg de producto (Rendimiento: 29%).

30 Síntesis de éster metílico de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico



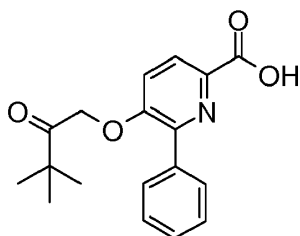
35 Se añaden 3,85 g (21,55 mmol) de 1-bromopinacolona a éster metílico de ácido 6-bromo-5-hidroxi-piridin-2-carboxílico (5,0 g, 21,55 mmol) y carbonato de cesio (21,06 g, 64,65 mmol) en 100 ml de acetona y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el disolvente se retira a vacío y el producto obtenido (6 g, 84% de rendimiento) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico



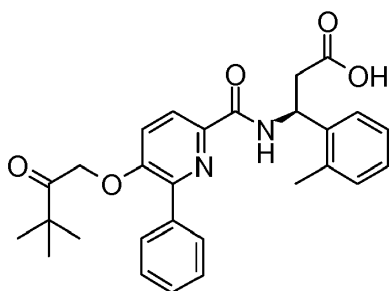
- 5 Se disuelven 6 g (18,17 mmol) de éster metílico de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico en 80 ml de MeOH y se añaden 36,34 ml de NaOH 1 N (2 eq) y la mezcla resultante se agita durante la noche. El disolvente se retira a vacío, el residuo se recoge en una mezcla de 60 ml de CH₂Cl₂ y 40 ml de HCl 1 N y la fase orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se retira a vacío y el producto en bruto se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional (5,0 g, 73% rendimiento)

Síntesis de ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carboxílico



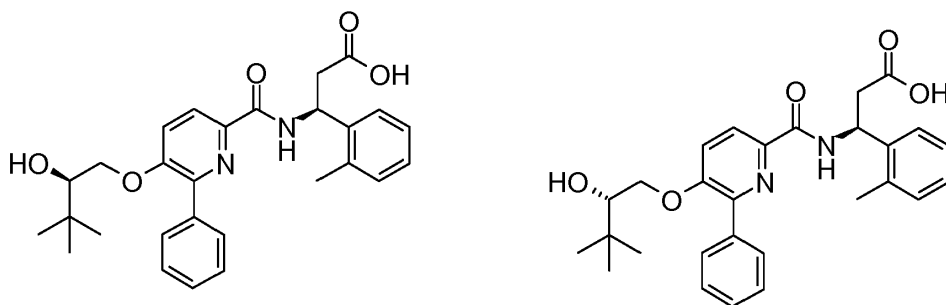
- 10 Se calientan 3,4 g (10,7 mmol) de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico y 1,5 g (12,34 mmol) de ácido fenilborónico junto con carbonato de cesio (5,22 g, 16,02 mmol) y cloruro de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (750 mg, 0,1% en moles) en 180 ml de DMF y 70 ml de agua a 100°C durante 24 horas. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se somete a cromatografía HPLC dando 450 mg de producto (13%).
- 15

Síntesis de ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-aminol-3-o-tolil-propiónico



- 20 Se disuelve ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carboxílico (300 mg, 0,96 mmol) en 5 ml de DMF, se añaden trietilamina (194 mg, 1,914 mmol), TOTU (345 mg, 1,053 mmol) y ácido (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propiónico y la mezcla resultante se agita durante la noche a TA. El disolvente se retira a vacío y el residuo se somete a cromatografía HPLC proporcionando 180 mg (40%) de producto.

Síntesis de ácido (S)-3-[[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico y ácido (R)-3-[[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



Se disuelve ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (135 mg, 0,284 mmol) en 5 ml de MeOH y se añaden a 0°C 12,5 mg (0,330 mmol) de NaBH₄. Se deja que la mezcla alcance TA, agitando continuamente durante 4 horas y la reacción se desactivó con agua y HCl 1 N (10 ml de cada uno).
 5 Después de la extracción con acetato de etilo, el disolvente se retira a vacío y el residuo se somete a cromatografía HPLC: Se aislaron ambos diastereoisómeros mostrados anteriormente, la configuración R en el carbono de alcohol quiral se asignó arbitrariamente al diastereoisómero con el tiempo de retención más breve en la columna de HPLC.

Los grupos A, D, E, L, G, R¹⁰, R³⁰, R⁴⁰, R⁵⁰ y R⁶⁰ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierte más tarde en el grupo final. El grupo J en los compuestos de la fórmula II puede ser HO- (hidroxi), es decir el compuesto de la fórmula II puede ser así un ácido carboxílico, u otro grupo que se puede reemplazar por el grupo NH en el compuesto de la fórmula III en una reacción de sustitución, por ejemplo un grupo ariloxi tal como fenoxi opcionalmente sustituido o un grupo alquiloxi tal como un grupo alquil(C₁-C₄)-O-, por ejemplo un grupo alquil(C₁-C₃)-O- como metoxi o etoxi, o halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y el compuesto de la fórmula II puede ser así un éster reactivo como un éster arílico o éster alquílico, por ejemplo un éster metílico o éster etílico, o un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido o bromuro de ácido, del ácido carboxílico respectivo. También se pueden emplear los compuestos de las fórmulas II y III, y los compuestos de la fórmula I obtenidos, en la forma de una sal, por ejemplo una sal por adición de ácido tal como un hidrohalaro, por ejemplo un hidrocloreuro, del compuesto de la fórmula III y/o una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal sódica, de un compuesto de la fórmula II en la que J es HO-. Asimismo, en todas las otras reacciones en la preparación de los compuestos de la fórmula I, incluyendo la preparación de compuestos de partida, los compuestos también se pueden preparar y/o los productos se pueden obtener en la forma de una sal.

En caso de que se emplee un compuesto de la fórmula II en la que J es HO-, el grupo ácido carboxílico HO-C(O)- generalmente se activa in situ por medio de un reactivo de acoplamiento amídico normal o se convierte en un derivado de ácido carboxílico reactivo que se puede preparar in situ o aislar. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula II en la que J es HO- puede convertirse en un haluro de ácido, tal como el compuesto de la fórmula II en la que J es cloro o bromo, mediante tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de oxalilo, o tratarse con un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. En un método favorable para la conversión en el cloruro de ácido, el ácido se trata con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de una amida tal como N,N-dimetilformamida en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o un éter, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, por ejemplo a temperatura ambiente. Reactivos de acoplamiento amídico normales que se pueden emplear son anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiazaoles 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)metilamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), y reactivos de acoplamiento basados en fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP).

Las condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula I a partir de compuestos de las fórmulas II y III dependen de los detalles del caso específico, por ejemplo el significado del grupo J o el reactivo de acoplamiento empleado, y son familiares para un experto en vista del conocimiento general en la técnica. Por ejemplo, en caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es alquil-O-, como metoxi o etoxi, se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III, generalmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter como tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o dimetoxietano (DME), o una mezcla de disolventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 140°C, en particular a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de ebullición del disolvente. En caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es halógeno, como cloro o bromo, se haga

reaccionar con un compuesto de la fórmula III, generalmente la reacción se lleva a cabo asimismo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o un éter como los susodichos, un éster como acetato de estilo o acetato de butilo, un nitrilo como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de disolventes incluyendo una mezcla de agua y un disolvente orgánico que es miscible o inmiscible con agua, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C , en particular a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C , por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente. Favorablemente, la reacción de un compuesto de la fórmula II en la que J es halógeno con un compuesto de la fórmula III se lleva a cabo en presencia de una base tal como una amina terciaria, como trietilamina, N-etil-diisopropilamina (EDIA), N-metilmorfolina, N-etilmorfolina 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.

En caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es HO- se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III y el grupo ácido carboxílico se active por medio de un reactivo de acoplamiento amídico tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción se lleva a cabo generalmente bajo condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF, dioxano o DME, una amida como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C , en particular a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C , por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de una base tal como una amina terciaria, como trietilamina, EDIA, N-metilmorfolina o N-etilmorfolina. En caso de que el compuesto de la fórmula III se emplee en la forma de una sal por adición de ácido en la reacción con el compuesto de la fórmula II, habitualmente se añade una cantidad suficiente de una base a fin de liberar el compuesto libre de la fórmula III.

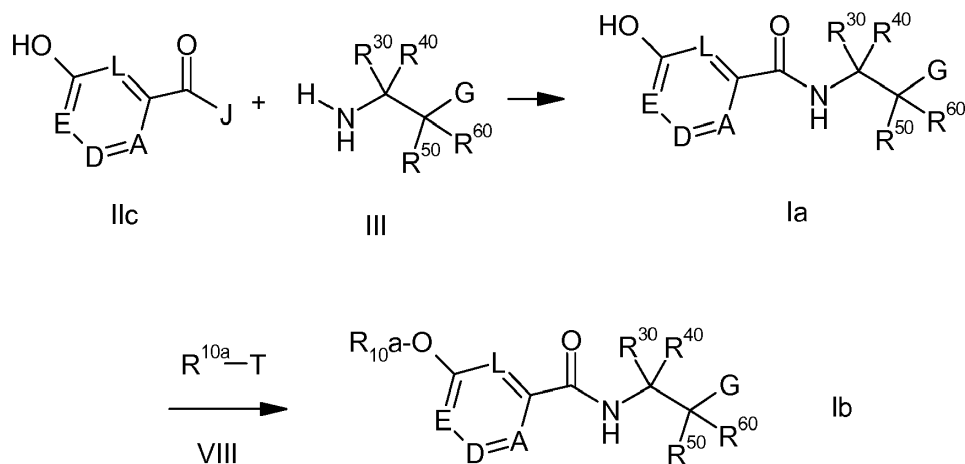
Según se indica anteriormente, durante la formación del enlace amídico entre los compuestos de las fórmulas II y III, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas II y III pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor. Dependiendo de los detalles del caso específico, puede ser necesario o aconsejable para evitar un transcurso no deseado de la reacción o reacciones secundarias bloquear temporalmente cualesquiera grupos funcionales mediante grupos protectores y retirarlos más tarde, o dejar que los grupos funcionales estén presentes en la forma de un grupo precursor que más tarde se convierte en el grupo final deseado. Esto se aplica de forma correspondiente a todas las reacciones en el transcurso de la síntesis de los compuestos de la fórmula I incluyendo la síntesis de productos intermedios, compuestos de partida y unidades estructurales. Estrategias sintéticas respectivas se usan comúnmente en la técnica. Detalles acerca de los grupos protectores y su introducción y retirada se describen en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, por ejemplo. Ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo que se pueden presentar en la forma de éteres bencilícos de grupos hidroxilo y ésteres bencilícos de grupos ácido carboxílico de los que el grupo bencilo se puede retirar mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo que se pueden presentar en la forma de ésteres terc-butílicos de grupos ácido carboxílico de los que el grupo terc-butilo se puede retirar mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que se pueden usar para proteger grupos hidroxilo y grupos amino en la forma de ésteres y amidas y que se pueden escindir mediante hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquilocarbonilo que se pueden presentar en la forma de derivados de terc-butoxicarbonilo de grupos amino que se pueden escindir mediante tratamiento con ácido trifluoroacético. Las reacciones no deseadas de grupos ácido carboxílico, por ejemplo el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de la fórmula III en caso de que G sea un grupo ácido carboxílico en el compuesto deseado de la fórmula I, también se pueden evitar al emplearlos en la reacción con los compuestos de la fórmula II en la forma de otros ésteres, por ejemplo en la forma de ésteres alquílicos como el éster metílico o etílico que se pueden escindir mediante hidrólisis, por ejemplo por medio de un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Como ejemplos de un grupo precursor, se puede mencionar el grupo ciano (NC-, N \equiv C-) que se puede convertir en un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo carboxamida bajo condiciones hidrolíticas o en un grupo aminometilo mediante reducción, y el grupo nitro que se puede convertir en un grupo amino mediante reducción, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica o mediante reducción con ditionito sódico, por ejemplo. Un ejemplo adicional de un grupo precursor es un grupo oxo, que puede estar inicialmente presente en el transcurso de la síntesis de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo hidroxilo, y que puede reducirse, por ejemplo, con un hidruro complejo tal como borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de Grignard. Si cualesquiera grupos protectores o grupos precursores en los compuestos de las fórmulas II y III y el producto directo de la reacción no es todavía el compuesto final deseado, la retirada del grupo protector o la conversión en el compuesto deseado también se puede llevar a cabo en general in situ.

Los compuestos de partida para la síntesis de los compuestos de la fórmula I se pueden preparar generalmente según procedimientos descritos en la bibliografía o análogamente a tales procedimientos, o están disponibles comercialmente.

Los β -aminoácidos y derivados de la fórmula III están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar mediante métodos estándar muy conocidos, o análogamente a tales métodos, a partir de compuestos de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, para la preparación de β -aminoácidos y sus ésteres alquílicos de la fórmula III en la que R⁵⁰ y R⁶⁰ son hidrógeno, compuestos carbonílicos de la fórmula R³⁰-C(O)-R⁴⁰, en particular aldehídos de la fórmula

$R^{32}-C(O)-H$, pueden hacerse reaccionar con éster monoetílico de ácido malónico y amoníaco en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino como hidróxido potásico en un disolvente tal como un alcohol como etanol, según se describe en V. M. Rodionov y cols., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1952), 696-702 (*Chem. Abstr.* 47 (1953), extr. nº 61888), o se puede añadir amoníaco al doble enlace en el producto de condensación del compuesto carbonílico con ácido malónico o malonato de dietilo y en el caso del producto de condensación con malonato de dietilo, el producto de reacción puede tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico, según se describe en V. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* 57 (1935), 1279; o M. K. Tse y cols., *Chem. Eur. J.* 12 (2006), 1855-1874, y en el producto obtenido un grupo éster hidrolizarse hasta el ácido carboxílico, o un grupo ácido carboxílico esterificarse, respectivamente, según se desea y se esboza anteriormente. Estos compuestos de la fórmula III enantiómeramente puros, por ejemplo, se pueden obtener a partir de los compuestos racémicos mediante la cristalización de una sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico, mediante degradación enzimática o microbiana estereoselectiva, por ejemplo según se describe en el artículo mencionado de M. K. Tse y cols., o en J. Mano y cols., *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 70 (2006), 1941-1946. En otra estrategia para la síntesis de estos compuestos, en particular compuestos en los que R^{40} , R^{50} y R^{60} son hidrógeno y R^{30} es R^{32} , el ácido acrílico sustituido en 3 respectivo, que se puede obtener a partir del aldehído correspondiente, se convierte en el cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de oxalilo, y el cloruro de ácido se convierte con un alcohol en un éster, por ejemplo en el éster terc-butílico usando terc-butanol, y el grupo amino se introduce a continuación mediante la reacción con la sal de litio de una amina ópticamente activa, por ejemplo la sal de litio de (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletil)amina, y en el 3-(N-bencil-N-(1-feniletil)amino)propionato de terc-butilo sustituido en 3 obtenido, el grupo bencilo y el grupo feniletilo se escinde por medio de hidrogenación catalítica (cfr. S. G. Davies y cols., *Tetrahedron: Asymmetry* 2 (1991), 183-186); S. G. Davies y cols., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1994), 1129-1139).

La introducción de los restos estructurales de los compuestos de la fórmula en el transcurso de la síntesis también se puede producir en otro orden distinto al esbozado anteriormente. Por ejemplo, en el caso de compuestos de la fórmula I en la que R^{10} es otro grupo distinto de hidroxilo, en lugar de preparar un compuesto de la fórmula II que contiene el grupo R^{10} y hacerlo reaccionar con un compuesto de la fórmula III, también un compuesto de la fórmula IIc, que comprende específicamente un grupo hidroxilo en lugar del grupo R^{10} , puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III, y el compuesto de la fórmula Ia obtenido modificarse a continuación en el grupo hidroxilo mediante la reacción con un compuesto de la fórmula VIII para dar un compuesto de la fórmula I en la que R^{10} es diferente de hidroxilo, es decir un compuesto de la fórmula Ib. Al final, como en los compuestos de la fórmula I cuando se preparan como se esboza anteriormente, cualesquiera grupos protectores en los compuestos de la fórmula Ib pueden estar todavía desprotegidos y/o el grupo precursor se puede convertir en los grupos finales.



Los grupos A, D, E, L, G, R^{30} , R^{40} , R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y IIc se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente los grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierte más tarde en el grupo final. El grupo J en los compuestos de la fórmula IIc se define como en los compuestos de la fórmula II. El grupo R^{10a} en los compuestos de la fórmula Ib se define como en los compuestos de las fórmulas IIb y VIII. Las explicaciones dadas anteriormente en la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III y la reacción de los compuestos de las fórmulas IIa y VIII se aplican de forma correspondiente a la reacción de los compuestos de las fórmulas IIc y III y la reacción de los compuestos Ia y VIII, respectivamente.

Para obtener compuestos de la fórmula I adicionales, se pueden llevar a cabo diversas transformaciones de grupos funcionales bajo condiciones estándar en compuestos de la fórmula I o productos intermedios o compuestos de partida de la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxilo, incluyendo un grupo hidroxilo que representa R^{10} en un compuesto de la fórmula I, se puede eterificar, según se esboza anteriormente, por ejemplo mediante alquilación con un compuesto halogenado, 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 tal como una amida como DMF o NMP o una cetona como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu mencionada anteriormente. Un grupo hidroxilo puede esterificarse para dar un éster de ácido carboxílico o un éster de ácido sulfónico, o convertirse en un haluro mediante tratamiento con un agente halogenante. También se pueden introducir átomos de halógeno por medio de agentes halogenantes adecuados que reemplazan un átomo de hidrógeno en el compuesto de partida, por ejemplo por medio de bromo elemental, cloruro de sulfurilo o bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, lo que produce un sustituyente bromo, cloro y flúor, respectivamente, por ejemplo en la posición 4 de un compuesto de la fórmula IIb. Un átomo de halógeno se puede reemplazar generalmente por una variedad de grupos en reacciones de sustitución que también pueden ser reacciones catalizadas por metales de transición. Un grupo nitro se puede reducir hasta un grupo amino, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica. Un grupo amino se puede modificar bajo condiciones estándar para la alquilación, por ejemplo mediante reacción con un compuesto halogenado o mediante la aminación reductiva de un compuesto carbonílico, o para la acilación o la sulfonilación, por ejemplo mediante reacción con un ácido carboxílico activado o un derivados de ácido carboxílico como un cloruro o anhídrido de ácido o un cloruro de ácido sulfónico. Un grupo éster carboxílico se puede hidrolizar bajo condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido puede activarse o convertirse en un derivado reactivo según se esboza anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoníaco para dar un éster o una amida. Una amida primaria puede deshidratarse para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico se puede oxidar con un peróxido como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O) o un resto sulfona S(O)₂. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona puede reducirse hasta un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico o un compuesto de Grignard para dar un alcohol. Los grupos hidroxilo primarios y secundarios también se pueden oxidar hasta los grupos oxo. Todas las reacciones en la preparación de los compuestos de la fórmula I son conocidas de por sí y pueden llevarse a cabo de un modo familiar para un experto en la técnica según, o análogamente a, procedimientos que se describen en la bibliografía estándar, por ejemplo en Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; u *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 las referencias citadas en las mismas.

Otra materia de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y productos intermedios que están presentes en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, II, IIc, III, IIIa, IV, V y VIII, en donde los grupos A, D, E, L, G, J, T, R², R¹⁰, R^{10a}, R³⁰, R⁴⁰, R⁵⁰ y R⁶⁰ se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales, y solvatos de los mismos, y su uso como productos intermedios o compuestos de partida sintéticos. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realizaciones y definiciones de números y grupos dadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican de forma correspondiente a dichos productos intermedios y compuestos de partida. Una materia de la invención son en particular los nuevos compuestos de partida y productos intermedios específicos descritos en la presente memoria. Independientemente de si los mismos se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son una materia de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, adicionalmente en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la proteasa catepsina A como puede demostrarse en la prueba farmacológica descrita posteriormente y en otras pruebas que son conocidas para un experto en la técnica. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos son compuestos activos farmacéuticos valiosos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos se pueden usar para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como fallo cardíaco incluyendo fallo cardíaco sistólico, fallo cardíaco diastólico, fallo cardíaco diabético y fallo cardíaco con fracción expulsada mantenida, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda incluyendo disfunción ventricular izquierda después de infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, remodelación de miocardio incluyendo remodelación de miocardio después de infarto o después de cirugía cardíaca, enfermedades cardíacas valvulares, hipertrofia vascular, remodelación vascular incluyendo rigidez vascular, hipertensión incluyendo hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), reestenosis, trombosis y trastornos de la permeabilidad vascular, daño por isquemia y/o reperfusión incluyendo daño por isquemia y/o reperfusión en el corazón y daño por isquemia y/o reperfusión de la retina, inflamación y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedades renales tales como necrosis papilar renal y fallo renal incluyendo fallo renal después de isquemia/reperfusión, enfermedades pulmonares tales como fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, síndrome de fatiga respiratoria aguda (ARDS), infecciones de tracto respiratorio y carcinoma pulmonar, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas incluyendo retinopatía diabética y cardiomiopatía diabética, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal incluyendo fibrosis tubulointerstitial renal, afecciones cutáneas fibrotizantes incluyendo formación de queloides, collagenosis y escleroderma, y fibrosis hepática, enfermedades hepáticas tales como cirrosis hepática, dolor tal como dolor neuropático, dolor diabético y dolor inflamatorio, degeneración macular, enfermedades neurodegenerativas o trastornos psiquiátricos, o para cardioprotección incluyendo cardioprotección después de infarto de miocardio y después de cirugía cardíaca, o para renoprotección, por ejemplo. Se ha de

entender que el tratamiento de enfermedades significa tanto la terapia de cambios patológicos o disfunciones existentes del organismo o de síntomas existentes con el objetivo de mitigación, alivio o cura, como la profilaxis o la prevención de cambios o disfunciones patológicos del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son sensibles a los mismos y necesitan tal profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su presencia o de una atenuación en el caso de su presencia. Por ejemplo, en pacientes que a causa de sus antecedentes son propensos a infarto de miocardio, por medio del tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, la presencia o la reaparición de un infarto de miocardio puede prevenirse o su extensión y secuelas disminuirse, o en pacientes que son propensos a ataques de asma, por medio del tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, tales ataques pueden prevenirse o su gravedad disminuirse. El tratamiento de la enfermedad se puede producir tanto en casos agudos como en casos crónicos. La eficacia de los compuestos de la fórmula I se puede demostrar en la prueba farmacológica descrita posteriormente y en otras pruebas que son conocidas para un experto en la técnica.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos pueden usarse en animales, en particular en mamíferos y específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, en mezclas entre sí o en la forma de composiciones farmacéuticas. Una materia de la presente invención también son los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos para el uso como un producto farmacéutico, así como composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y/o un solvato del mismo como un ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable, es decir uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no nocivos, y opcionalmente uno o más de otros compuestos activos farmacéuticos. Una materia de la presente invención son además los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos para el uso en el tratamiento de la enfermedad mencionada anteriormente o posteriormente, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento del fallo cardíaco, el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca, la nefropatía diabética, la cardiomiopatía diabética, la fibrosis cardíaca o el daño por isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o posteriormente, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento del fallo cardíaco, el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca, la nefropatía diabética, la cardiomiopatía diabética, la fibrosis cardíaca o el daño por isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, en donde el tratamiento de enfermedades comprende su terapia y profilaxis según se mencionan anteriormente, así como su uso para la fabricación de un medicamento para la inhibición de catepsina A. Una materia de la invención también son métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o posteriormente, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento del fallo cardíaco, el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca, la nefropatía diabética, la cardiomiopatía diabética, la fibrosis cardíaca o el daño por isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, que comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y/o un solvato del mismo a un ser humano o un animal que lo necesite. Los compuestos de la fórmula I y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden se pueden administrar enteralmente, por ejemplo mediante administración oral, sublingual o rectal, parenteralmente, por ejemplo mediante inyección o infusión intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, o mediante otro tipo de administración tal como administración tópica, percutánea, transdérmica, intraarticular o intraocular.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos también se pueden usar en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos, en donde en tal uso en combinación los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables y uno o más de otros compuestos activos farmacéuticos pueden estar presentes en una sola composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para administración separada, simultánea o secuencial. Ejemplos de estos otros compuestos activos farmacéuticos son diuréticos, acuaréticos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de receptor de angiotensina, inhibidores de renina, betabloqueantes, digoxina, antagonistas de aldosterona, donantes de NO, nitratos, hidralacinas, ionótrofos, antagonistas del receptor de vasopresina, activadores de guanilato ciclasa solubles, estatinas, activadores del receptor α activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- α), activadores del receptor γ activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), rosiglitazona, pioglitazona, metformina, sulfonilureas, agonistas del péptido glucagonoide 1 (GLP-1), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), insulinas, antiarrítmicos, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas del calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), inhibidores de factor II/factor IIa, inhibidores de factor IX/factor IXa, inhibidores de factor X/factor Xa, inhibidores de factor XIII/factor XIIIa, heparinas, antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa, antagonistas del receptor de P2Y₁₂, clopidogrel, cumarinas, inhibidores de ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de cinasa RAF e inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno p38. Una materia de la presente invención también es dicho uso en combinación de uno cualquiera o más de los compuestos de la fórmula I divulgados en la presente memoria y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos activos farmacéuticos mencionados.

Las composiciones farmacéuticas y los medicamentos según la invención normalmente contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de compuestos de la fórmula I y/o sales fisiológicamente aceptables y/o solvatos de los mismos, y una cantidad de ingrediente activo de la fórmula I y/o su

sal fisiológicamente aceptable y/o solvato que en general es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,5 g, particularmente de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1 g, más particularmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,5 g, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 0,3 g, por dosis unitaria. Dependiendo del tipo de la composición farmacéutica y otros detalles del caso específico, la cantidad se puede desviar de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y los medicamentos se puede llevar a cabo de un modo conocido de por sí. Para esto, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente 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 activos farmacéuticos tales como los mencionados anteriormente, y se ponen en una forma adecuada para la dosificación y la administración, que se pueda usar a continuación en medicina humana o medicina veterinaria.

Como vehículos, que también se pueden considerar como diluyentes o agentes de carga y excipientes, también pueden usarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen de un modo no deseado con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de tipos de excipientes, o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y los medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, desintegrantes, agentes humectantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y sustancias aromáticas. Ejemplos de vehículos y excipientes son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos, glicerol, poliloles, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, carbohidratos tales como lactosa o almidón como almidón de maíz, cloruro sódico, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo solución salina o mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal, pueden usarse formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos revestidos con película, comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones, incluyendo soluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, zumos o gotas, también suspensiones o emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo mediante inyección o infusión, pueden usarse formas farmacéuticas tales como soluciones, por ejemplo soluciones acuosas. Para uso tópico, pueden usarse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, soluciones o polvos. Formas farmacéuticas adecuadas adicionales son, por ejemplo, implantes y parches y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos usarse, por ejemplo, para la producción de composiciones inyectables. En particular, para aplicación tópica, también son adecuadas composiciones liposómicas. Las composiciones farmacéuticas y los medicamentos también pueden contener uno o más de otros ingredientes activos y/o, por ejemplo, una o más vitaminas.

Como es habitual, la dosificación de los compuestos de la fórmula I depende de las circunstancias del caso específico y es ajustada por el médico según las normas y los procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de la fórmula I administrado y su potencia y duración de acción, de la naturaleza y la gravedad del síndrome individual, del sexo, la edad, el peso y la sensibilidad individual del ser humano o el animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo o crónico o profiláctico, o de si se administran compuestos activos farmacéuticos adicionales además de un compuesto de la fórmula I. Normalmente, en el caso de la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, se administra una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg al día, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por kg al día, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg al día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria puede administrarse en la forma de una sola dosis o dividida en un número de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también se puede llevar a cabo continuamente, por ejemplo mediante inyección o infusión continua. Dependiendo del comportamiento individual en un caso específico, puede ser necesario desviarse ascendentemente o descendientemente de las dosificaciones indicadas.

Además de como un compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear en investigaciones bioquímicas o como una herramienta científica o con propósitos de diagnóstico, por ejemplo en el diagnóstico in vitro de muestras biológicas, si se pretende una inhibición de catepsina A. Los compuestos de la fórmula I y sus sales también pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo para la preparación de sustancias activas farmacéuticas adicionales.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas

ACN acetonitrilo

DCM diclorometano

DMF N,N-dimetilformamida

	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
5	EDIA	N-etil-diisopropilamina
	FA	ácido fórmico
	MOH	metanol
10	NEM	N-etil-morfolina
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetrahidrofurano
	TOTU	tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

20 Cuando compuestos ejemplares que contienen un grupo básico se purificaban mediante cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) preparativa en un material de columna en fase inversa (RP) y, como es habitual, el diluyente era una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético, se obtuvieron en parte en la forma de sus sales por 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 ejemplares y las fórmulas estructurales, tal ácido trifluoroacético contenido no se especifica. Asimismo, otros componentes ácidos de compuestos ejemplares obtenidos en la forma de una sal por adición de ácido en general no se especifican en el nombre ni la fórmula.

30 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 (Rt; en min.) que se obtenían mediante caracterización de HPLC/MS analíticas combinadas (LC/MS) y/o espectros de resonancia magnética nuclear (NMR). A menos que se especifique otra cosa, los espectros de ¹H-NMR se registraron a 500 MHz en D₆-DMSO como disolvente a 298 K. En la caracterización por NMR, se dan el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doblete de dobletes, t: triplete, q: cuadruplete, m: multiplete) de los picos según se determinan a partir de los espectros representados gráficamente. En la caracterización por MS, en general se da el número de masa (m/z) del pico del ion molecular [M], por ejemplo [M]⁺, o de un ion relacionado tal como el ion [M+1], por ejemplo [(M+1)⁺], es decir el ion molecular protonado [(M+H)⁺], o el ion [M-1], por ejemplo [(M-1)⁻], es decir el ion molecular desprotonado [(M-H)⁻], que se formaba dependiendo del método de ionización usado. Generalmente, el método de ionización era la ionización por electropulverización (ES). Los detalles de los métodos de LC/MS usados son como sigue.

40 Método LC1

Columna. YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μm; flujo: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente de 95% de A + 5% de B a 5% de A + 95% de B en 2,5 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC2

45 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm; flujo: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + FA al 0,08%; gradiente de 97% de A + 3% de B a 40% de A + 60% de B en 3,5 min, a continuación a 2% de A + 98% de B en 0,5 min, a continuación 2% de A + 98% de B durante 1,0 min, a continuación a 97% de A + 3% de B en 0,2 min, a continuación 97% de A + 3% de B durante 1,3 min; método de ionización de MS: ES⁻

50 Método LC3

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μm; flujo: 1,0 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente 98% de A + 2% de B durante 1,0 min, a continuación a 5% de A + 95% de B en 4,0 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 1,25 min; método de ionización de MS: ES⁺

55

Método LC4

5 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; flujo: 1,3 ml/min; 40°C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + FA al 0,1%; gradiente de 97% de A + 3% de B a 40% de A + 60% de B en 3,5 min, a continuación a 2% de A + 98% de B en 0,5 min, a continuación 2% de A + 98% de B durante 1,0 min, a continuación a 97% de A + 3% de B en 0,2 min, a continuación 97% de A + 3% de B durante 1,3 min; método de ionización de MS: ES⁻

Método LC5

10 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; flujo: 1,7 ml/min; 40°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente de 95% de A + 5% de B a 5% de A + 95% de B en 3,3 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 0,55 min, a continuación a 95% de A + 5% de B en 0,15 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC6

15 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; flujo: 1,7 ml/min; 50°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente 95% de A + 5% de B durante 0,2 min, a continuación a 5% de A + 95% de B en 2,2 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 1,1 min, a continuación a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, a continuación 95% de A + 5% de B durante 0,9 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC7

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

Método LC8

25 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; flujo: 1,7 ml/min; 40°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente 95% de A + 5% de B durante 0,3 min, a continuación a 5% de A + 95% de B en 3,2 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 0,5 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC9

30 Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; flujo: 2,0 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente 98% de A + 2% de B durante 0,2 min, a continuación a 2% de A + 98% de B en 2,2 min, a continuación 2% de A + 98% de B durante 0,8 min, a continuación a 98% de A + 2% de B en 0,1 min, a continuación 98% de A + 2% de B durante 0,7 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC10

35 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; flujo: 1,3 ml/min; 45°C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + FA al 0,1%; gradiente de 97% de A + 3% de B a 40% de A + 60% de B en 3,5 min, a continuación a 2% de A + 98% de B en 0,5 min, a continuación 2% de A + 98% de B durante 1,0 min, a continuación a 97% de A + 3% de B en 0,2 min, a continuación 97% de A + 3% de B durante 1,3 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC11

40 Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; 55°C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + 0,08% FA; gradiente de 95% de A + 5% de B a 5% de A + 95% de B en 1,1 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 0,6 min, a continuación a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, a continuación 95% de A + 5% de B durante 0,2 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC11_2

5 Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; 55°C; eluyente A: agua + 0,05% FA; eluyente B: ACN + 0,035% FA; gradiente de 95% de A + 5% de B a 5% de A + 95% de B en 1,1 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 0,6 min, a continuación a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, a continuación 95% de A + 5% de B durante 0,2 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC11_3

10 Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; 55°C; eluyente A: agua + 0,05% FA; eluyente B: ACN + 0,035% FA; gradiente de 95% de A + 5% de B a 5% de A + 95% de B en 1,1 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 0,6 min, a continuación a 95% de A + 5% de B en 0,2 min, a continuación 95% de A + 5% de B durante 0,1 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC11_X

15 Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; 55°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + 0,035% TFA; gradiente de 98% de A + 2% de B a 5% de A + 95% de B en 2,0 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 0,6 min, a continuación a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, a continuación 95% de A + 5% de B durante 0,3 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC_X

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

Método LC12

25 Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; flujo: 1,0 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: MOH + TFA al 0,05%; gradiente 98% de A + 2% de B durante 1,0 min, a continuación a 5% de A + 95% de B en 4,0 min, a continuación 5% de A + 95% de B durante 1,25 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC13.

30 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6, 2,5 µm; flujo: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + 0,08% FA; gradiente de 97% de A + 3% de B a 2% de A + 98% de B en 18,0 min, a continuación 2% de A + 98% de B durante 1,0 min, a continuación a 97% de A + 3% de B en 0,5 min, a continuación 97% de A + 3% de B durante 0,5 min; método de ionización de MS: ES⁺

Método LC14

35 Columna: Waters XBridge C18 4,6x50 mm; 2,5µm, flujo: 1,3 ml/min; eluyente A H₂O+FA al 0,1%; eluyente B: ACN + 0,08% FA; gradiente de 97% de A + 3% de B a 2% de A + 98% de B en 18 min, a continuación 2% de A + 98% de B durante 1 min, a continuación a 97% de A + 3% de B en 0,5 min a continuación a 97:3 durante 0,5 min.

Análogamente a como se describe en los ejemplos de síntesis, se prepararon los compuestos ejemplares de la fórmula I listados en la Tabla 1.

40 Tabla 1. Compuestos ejemplares de la fórmula I

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [µM]
1	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	391,19	1,27	LC11	0,1231
2	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	445,1	1,33	LC11	0,547

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
3	Ácido (S)-3-[(6-cloro-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	349,09	1,06	LC11	0,274
4	Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	393,05	1,21	LC11	0,564
5	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	315,17	1,11	LC11	
6	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-aminol-3-o-tolil-propiónico	409,1	1,12	LC11_2	0,0683
7	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	459,28	1,19	LC11_2	5
8	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propionic	389,28	1,14	LC11_2	0,232
9	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	459,21	1,2	LC11_2	1,009
10	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	443,23	1,19	LC11_2	>10,0
11	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	409,23	1,15	LC11_2	1,289
12	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	425,25	1,18	LC11_2	3,56
13	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	419,32	1,13	LC11_2	4,85
14	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propionic	403,31	1,17	LC11_2	4,45
15	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	457,35	1,2	LC11_2	>10,0
16	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	403,33	1,14	LC11_2	0,0813
17	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	419,34	1,14	LC11_2	4,57
18	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	457,33	1,15	LC11_2	0,1457
19	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	425,17	1,18	LC11_2	2,74
20	Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	407,29	1,15	LC11_2	0,725
21	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	441	1,2	LC11_2	8,83
22	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	419,33	1,11	LC11_2	0,1191
23	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	404,68	1,17	LC11_2	1,71
24	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	423,24	1,14	LC11_2	0,159
25	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	407,28	1,12	LC11_2	0,228
26	Ácido (S)-3-[[6-(4-terc-Butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	445,39	1,25	LC11_2	>10,0

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [µM]
27	Ácido (S)-3-[[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	415,81	1,12	LC11_2	>10,0
28	Ácido (S)-3-[[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	416,24	1,11	LC11_2	>10,0
29	Ácido (S)-3-[[6-(3-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	433,31	1,1	LC11_2	8,35
30	Ácido (S)-3-[[6-(Bifenil-3-il-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	465,32	1,22	LC11_2	1,402
31	Ácido (S)-3-[[6-(4-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	431,43	1,1	LC11_2	>10,0
32	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	425,26	1,14	LC11_2	0,1556
33	Ácido (S)-3-[[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	425,28	1,16	LC11_2	2,65
34	Ácido (S)-3-[[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	425,31	1,16	LC11_2	7,42
35	Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	457,27	1,18	LC11_2	0,0696
36	Ácido (S)-3-[[6-(5-Acetil-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	437,3	1,1	LC11_2	7,52
37	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	493,24	1,19	LC11_2	0,421
38	Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,27	1,13	LC11_2	0,1497
39	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	497,2	1,17	LC11_2	0,887
40	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	497,21	1,19	LC11_2	7,02
41	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	390,2	0,88	LC11_2	9,66
42	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	390,25	0,93	LC11_2	>10,0
43	Ácido (S)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	425,32	1,13	LC11_2	0,0902
44	Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	425,31	1,13	LC11_2	0,0998
45	Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	457,25	1,18	LC11_2	0,91
46	Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	408,28	1,07	LC11_2	0,143
47	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	421,35	1,15	LC11_2	0,239
48	Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	417,34	1,17	LC11_2	0,037
49	Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	423,27	1,18	LC11_2	1,294
50	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	417,36	1,18	LC11_2	3,39

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
51	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	421,33	1,18	LC11_2	3,26
52	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propionico	391,29	1	LC11_2	>10,0
53	Ácido (S)-3-[[6'-(fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	408,28	1,09	LC11_2	7,63
54	Ácido (S)-3-[[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	462,31	1,06	LC11_2	3,96
55	Ácido (S)-3-[[3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	422,29	1,07	LC11_2	0,609
56	Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	423,27	1,15	LC11_2	0,1113
57	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	439,27	1,12	LC11_2	0,305
58	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	455,26	1,16	LC11_2	2,33
59	Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	455,25	1,15	LC11_2	2,24
60	Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	439,28	1,12	LC11_2	0,51
61	Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	451,3	1,1	LC11_2	>10,0
62	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	477,27	1,18	LC11_2	3,57
63	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	395,25	1,11	LC11_2	3,54
64	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	395,26	1,02	LC11_2	>10,0
65	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-aminol-3-p-tolil-propiónico	439,28	1,12	LC11_2	1,16
66	Ácido (S)-3-[[6-(5-terc-Butil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	477,37	1,22	LC11_2	>10,0
67	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	477,27	1,19	LC11_2	>10,0
68	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	423,29	1,15	LC11_2	0,278
69	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	439,27	1,19	LC11_2	0,2027
70	Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	423,29	1,15	LC11_2	0,0901
71	Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	443,24	1,17	LC11_2	0,44
72	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	443,22	1,2	LC11_2	4,48
73	Ácido (S)-3-[[2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	440,27	1,09	LC11_2	8,43
74	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	439,25	1,21	LC11_2	>10,0

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
75	Ácido (S)-3-({5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil]-amino)-3-p-tolil-propiónico	473,29	1,08	LC11_2	8,71
76	Ácido (S)-3-([5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino)-3-p-tolil-propiónico	423,32	1,02	LC11_2	>10,0
77	Ácido (S)-3-([5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-amino)-3-p-tolil-propiónico	444,31	1,16	LC11_2	8,94
78	Ácido (S)-3-([6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3-p-tolil-propiónico	455,26	1,18	LC11_2	>10,0
79	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	461,3	1,17	LC11_2	4,06
80	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	395,25	1,11	LC11_2	0,1818
81	Ácido (S)-3-([6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	463,18	1,18	LC11_2	0,879
82	Ácido (S)-3-([6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,21	1,17	LC11_2	>10,0
83	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	413,21	1,12	LC11_2	1,263
84	Ácido (S)-3-([6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	429,24	1,17	LC11_2	5,27
85	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	425,27	1,11	LC11_2	5,01
86	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	409,27	1,15	LC11_2	5,18
87	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	463,27	1,18	LC11_2	>10,0
88	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	407,26	1,12	LC11_2	0,0819
89	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	425,27	1,11	LC11_2	5,06
90	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	463,25	1,12	LC11_2	0,179
91	Ácido (S)-3-([6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	429,23	1,16	LC11_2	1,719
92	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	413,23	1,13	LC11_2	1,26
93	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	445,3	1,18	LC11_2	>10,0
94	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	425,25	1,08	LC11_2	0,102
95	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	409,26	1,15	LC11_2	1,015
96	Ácido (S)-3-([6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	429,23	1,11	LC11_2	0,9178
97	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-propiónico	413,23	1,1	LC11_2	0,0418
98	Ácido (S)-3-([6-(4-terc-Butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	451,34	1,23	LC11_2	>10,0

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [µM]
99	Ácido (S)-3-[[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	420,25	1,09	LC11_2	9,57
100	Ácido (S)-3-[[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	420,23	1,09	LC11_2	>10,0
101	Ácido (S)-3-[[6-(3-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	437,25	1,08	LC11_2	8,54
102	Ácido (S)-3-[[6-(Bifenil-3-il-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	471,33	1,21	LC11_2	2,16
103	Ácido (S)-3-[[6-(4-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	437,27	1,07	LC11_2	>10,0
104	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,24	1,12	LC11_2	0,1201
105	Ácido (S)-3-[[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,21	1,15	LC11_2	3,85
106	Ácido (S)-3-[[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,23	1,14	LC11_2	3,12
107	Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	463,16	1,15	LC11_2	0,114
108	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	396,21	0,84	LC11_2	>10,0
109	Ácido (S)-3-[[6-(5-ciano-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	426,15	1,1	LC11_2	5,4
110	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	396,22	0,88	LC11_2	>10,0
111	Ácido (S)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,25	1,11	LC11_2	0,234
112	Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,23	1,11	LC11_2	0,171
113	Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	414,25	1,04	LC11_2	0,645
114	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,27	1,13	LC11_2	0,394
115	Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	423,29	1,14	LC11_2	0,0528
116	Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,26	1,16	LC11_2	3,81
117	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	423,29	1,15	LC11_2	4,02
118	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,25	1,16	LC11_2	4,13
119	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	397,2	0,96	LC11_2	>10,0
120	Ácido (S)-3-[(6'-fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	414,22	1,06	LC11_2	>10,0
121	Ácido (S)-3-[[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	464,38	1,02	LC11_2	4,51
122	Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	426,26	1,04	LC11_2	0,756

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
123	Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,25	1,13	LC11_2	0,475
124	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443,26	1,1	LC11_2	0,389
125	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	459,24	1,14	LC11_2	1,83
126	Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	459,25	1,13	LC11_2	4,11
127	Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443,26	1,1	LC11_2	0,0737
128	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	448,3	1,12	LC11_2	>10,0
129	Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	455,29	1,08	LC11_2	>10,0
130	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	481,23	1,16	LC11_2	3,99
131	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	399,23	1,09	LC11_2	>10,0
132	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	399,22	0,99	LC11_2	>10,0
133	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443,26	1,1	LC11_2	2,92
134	Ácido (S)-3-[[6-(5-terc-Butil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	481,44	1,2	LC11_2	>10,0
135	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	481,25	1,17	LC11_2	>10,0
136	Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,26	1,13	LC11_2	0,262
137	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443,25	1,16	LC11_2	0,2019
138	Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,19	1,14	LC11_2	0,481
139	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,21	1,18	LC11_2	3,55
140	Ácido (S)-3-[(2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	444,23	1,06	LC11_2	>10,0
141	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443,25	1,19	LC11_2	>10,0
142	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	477,31	1,06	LC11_2	>10,0
143	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	427,27	0,99	LC11_2	>10,0
144	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	448,3	1,13	LC11_2	>10,0
145	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	459,22	1,16	LC11_2	>10,0
146	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,22	1,14	LC11_2	0,0484

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
147	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(3-metoxi-2'-morfolin-4-il-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	481,33	0,91	LC11_2	>10,0
148	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	399,21	1,11	LC11_2	0,0813
149	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443,18	1,14	LC11_2	2,31
150	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,2	1,12	LC11_2	1,266
151	Ácido (S)-3-[[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	438,23	1,08	LC11_2	3,58
152	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-({6-[3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	467,29	1	LC11_2	8,46
153	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-({6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	453,32	1,07	LC11_2	7,32
154	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443,24	1,14	LC11_2	0,1192
155	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	479,11	1,21	LC11_3	3,74
156	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	411,12	1,14	LC11_3	0,0751
157	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	479,05	1,21	LC11_3	0,589
158	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,07	1,2	LC11_3	5,24
159	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	429,12	1,16	LC11_3	0,909
160	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	445,09	1,2	LC11_3	1,81
161	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	441,13	1,14	LC11_3	2,25
162	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	425,14	1,18	LC11_3	3,13
163	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	479,11	1,21	LC11_3	9,5
164	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	425,14	1,15	LC11_3	>10,0
165	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	441,13	1,14	LC11_3	2,78
166	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	445,09	1,19	LC11_3	1,51
167	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	429,22	1,13	LC11_2	9,86
168	Ácido (S)-3-[[6-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-aminol-3-o-tolil]-propiónico	459,27	1,18	LC11_2	>10,0
169	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	479,22	1,18	LC11_2	>10,0
170	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-fenil-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	411,23	1,12	LC11_2	3,49

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
171	Ácido (S)-3-[[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,16	1,17	LC11_2	>10,0
172	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	429,2	1,13	LC11_2	8,26
173	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	459,08	1,19	LC11_2	0,981
174	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	459,01	1,19	LC11_2	0,161
175	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	443,03	1,19	LC11_2	1,458
176	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	409,08	1,14	LC11_2	0,267
177	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	425,04	1,18	LC11_2	0,501
178	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	405,12	1,17	LC11_2	0,586
179	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	459,08	1,19	LC11_2	>10,0
180	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	425,05	1,18	LC11_2	0,53
181	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	421,13	1,1	LC11_2	0,0833
182	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	405,09	1,16	LC11_2	0,152
183	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	425,06	1,13	LC11_2	0,223
184	Ácido (S)-3-[[6-(4-terc-Butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	447,19	1,25	LC11_2	>10,0
185	Ácido (S)-3-[[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	416,1	1,11	LC11_2	4,49
186	Ácido (S)-3-[[6-(3-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	433,13	1,1	LC11_2	2,42
187	Ácido (S)-3-[[6-(4-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	433,12	1,09	LC11_2	9,24
188	Ácido (S)-3-[[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	427,08	1,16	LC11_2	1,43
189	Ácido (S)-3-[[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	427,11	1,16	LC11_2	0,258
190	Ácido (S)-3-[[6-(5-Acetil-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	439,09	1,1	LC11_2	9,25
191	Ácido (S)-3-[[3-metoxi-[2,4]bipiridinil-6-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	392,13	0,87	LC11_2	5,45
192	Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	427,09	1,13	LC11_2	0,121
193	Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	459,01	1,18	LC11_2	0,385
194	Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	410,24	4	LC2	0,1873

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [µM]
195	Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	419,14	1,16	LC11_2	0,1318
196	Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	423,11	1,18	LC11_2	1,585
197	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	419,16	1,17	LC11_2	0,457
198	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propionic	393,11	0,98	LC11_2	8,88
199	Ácido (S)-3-[(6'-fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	410,1	1,08	LC11_2	1,6
200	Ácido (S)-3-[[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	460,12	1,04	LC11_2	2,48
201	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	439,13	1,12	LC11_2	0,216
202	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	395,11	1,11	LC11_2	6,1
203	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	395,13	1,01	LC11_2	>10,0
204	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	439,1	1,21	LC11_2	7,49
205	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1 H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	421,13	1	LC11_2	>10,0
206	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-aminol-3-o-tolil-propiónico	444,15	1,15	LC11_2	5,33
207	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-2'-morfolin-4-il-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	477,16	0,93	LC11_2	>10,0
208	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	439,13	1,16	LC11_2	0,497
209	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	443,06	1,14	LC11_2	1,635
210	Ácido (S)-3-[[6-[3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	463,15	1,02	LC11_2	2,39
211	Ácido (S)-3-[[6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	449,17	1,08	LC11_2	1,15
212	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	445,17	1,17	LC11_2	10,4
213	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	441,24	1,11	LC11_2	9,43
214	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-p-tolil-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	425,24	1,15	LC11_2	7,12
215	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	479,21	1,18	LC11_2	>10,0
216	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	425,25	1,13	LC11_2	0,702
217	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	441,24	1,12	LC11_2	10,6
218	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(3-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	445,2	1,16	LC11_2	10,3

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [µM]
219	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	461,25	1,18	LC11_2	>10,0
220	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	441,25	1,1	LC11_2	3,76
221	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-m-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	425,24	1,15	LC11_2	6,57
222	Ácido (S)-3-[[5-(4-terc-Butil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	467,31	1,24	LC11_2	>10,0
223	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(3-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	436,23	1,09	LC11_2	>10,0
224	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(4-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	436,23	1,09	LC11_2	>10,0
225	Ácido (S)-3-[[5-(3-Acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	453,25	1,08	LC11_2	>10,0
226	Ácido (S)-3-[[5-Bifenil-3-il-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	487,27	1,21	LC11_2	>10,0
227	Ácido (S)-3-[[5-(4-Acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	453,25	1,08	LC11_2	>10,0
228	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(3,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	447,2	1,15	LC11_2	>10,0
229	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(3,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	447,2	1,14	LC11_2	>10,0
230	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico	443,26	1,14	LC11_2	7,14
4231	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	391,28	1,12	LC11_2	3,9
232	Ácido (S)-3-[[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	443,22	1,17	LC11_2	10
233	Ácido (S)-3-[[5-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	409,24	1,13	LC11_2	4,39
234	Ácido (S)-3-[[5-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	425,22	1,17	LC11_2	5,73
235	Ácido (S)-3-[[6-metoxi-5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	421,3	1,11	LC11_2	9,04
236	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-p-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405,26	1,15	LC11_2	5,38
237	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405,27	1,13	LC11_2	1,186
238	Ácido (S)-3-[[6-metoxi-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	421,27	1,12	LC11_2	8,36
239	Ácido (S)-3-[[5-(3-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	425,21	1,16	LC11_2	6,24
240	Ácido (S)-3-[[5-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	409,22	1,13	LC11_2	8,07
241	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	441,33	1,18	LC11_2	>10,0
242	Ácido (S)-3-[[6-metoxi-5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	421,31	1,1	LC11_2	3,42

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
243	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-m-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405,28	1,15	LC11_2	4,86
244	Ácido (S)-3-[[5-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	409,23	1,11	LC11_2	1,083
245	Ácido (S)-3-[[5-(4-terc-Butil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	447,38	1,24	LC11_2	>10,0
246	Ácido (S)-3-[[5-(3-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	416,25	1,09	LC11_2	>10,0
247	Ácido (S)-3-[[5-(4-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	416,29	1,09	LC11_2	10,4
248	Ácido (S)-3-[[5-(3-Acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	433,28	1,08	LC11_2	>10,0
249	Ácido (S)-3-[(5-Bifenil-3-il-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	467,34	1,21	LC11_2	>10,0
250	Ácido (S)-3-[[5-(4-Acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	433,28	1,08	LC11_2	>10,0
251	Ácido (S)-3-[[5-(3,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	427,25	1,15	LC11_2	8,84
252	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	429,12	1,16	LC11_3	1,54
253	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	461,14	1,21	LC11_3	7,11
254	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	441,14	1,11	LC11_3	0,1161
255	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	425,14	1,18	LC11_3	0,335
256	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	445,09	1,14	LC11_3	0,147
257	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	429,11	1,13	LC11_3	0,132
258	Ácido (S)-3-[[6-(4-terc-Butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	467,18	1,26	LC11_3	>10,0
259	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	436,12	1,12	LC11_3	8,26
260	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	436,12	1,12	LC11_3	>10,0
261	Ácido (S)-3-[[6-(3-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	453,13	1,11	LC11_3	4,2
262	Ácido (S)-3-[(6-Bifenil-3-il-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	487,16	1,24	LC11_3	2,97
263	Ácido (S)-3-[[6-(4-Acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	453,13	1,1	LC11_3	>10,0
264	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	447,19	1,13	LC11_2	0,0491
265	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	447,11	1,18	LC11_3	2,39
266	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	447,11	1,17	LC11_3	1,96

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
267	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	479,05	1,18	LC11_3	0,2352
268	Ácido (S)-3-[[6-(5-Acetil-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,09	1,11	LC11_3	>10,0
269	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	412,12	0,86	LC11_3	8,04
270	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	412,12	0,91	LC11_3	10,1
271	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	447,11	1,14	LC11_3	0,1505
272	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	447,1	1,14	LC11_3	0,0571
273	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,1106
274	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	439,15	1,17	LC11_3	0,1393
275	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	443,13	1,2	LC11_3	2,016
276	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	439,15	1,18	LC11_3	1,6
277	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	443,13	1,19	LC11_3	3,79
278	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	413,11	0,99	LC11_3	>10,0
279	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6'-fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	430,11	1,09	LC11_3	6,49
280	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	482,3	1,04	LC11_2	2,5
281	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	442,13	1,07	LC11_3	0,185
282	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,1193
283	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	459,13	1,13	LC11_3	0,1072
284	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	475,1	1,17	LC11_3	0,415
285	Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	475,1	1,16	LC11_3	1,147
286	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	459,12	1,12	LC11_3	0,1073
287	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	471,14	1,11	LC11_3	8,31
288	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	497,2	1,18	LC11_2	0,597
289	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	415,15	1,11	LC11_2	>10,0
290	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-aminol-3-o-tolil]-propiónico	459,1	1,14	LC11_2	0,0993

ES 2 604 556 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μM]
291	Ácido (S)-3-[[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	416,1	1,1	LC11_2	6,8
292	Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	427,09	1,13	LC11_2	0,0463
293	Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	423,09	1,14	LC11_2	0,1768
294	Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	422,12	1,06	LC11_2	0,347
295	Ácido (S)-3-[(2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	440,1	1,08	LC11_2	5,63
296	Ácido (S)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	410,06	1,06	LC11_2	0,1182
297	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	473,13	1,07	LC11_2	4,23
298	Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	395,04	1,13	LC11_2	0,096
299	Ácido (S)-3-[[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	434,13	1,1	LC11_2	0,288
300	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	459,12	1,13	LC11_3	0,58
301	Ácido (S)-3-[[6-(5-terc-Butil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	497,2	1,23	LC11_3	>10,0
302	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,3695
303	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,19	LC11_3	0,11
304	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,192
305	Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,08	1,17	LC11_3	0,262
306	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,07	1,21	LC11_3	4,37
307	Ácido (S)-3-[(2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	460,1	1,09	LC11_3	8,77
308	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	430,2	1,03	LC11_2	0,1153
309	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,22	LC11_3	9,49
310	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	493,14	1,09	LC11_3	6,69
311	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-piracina-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	413	1,07	LC11_3	0,1588
312	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	443,16	1,02	LC11_3	4,95
313	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	464,15	1,17	LC11_3	>10,0
314	Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	475,09	1,19	LC11_3	>10,0

Ej. N°	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método de LC/MS	Actividad (2) [μ M]
315	Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,08	1,17	LC11_3	0,1314
316	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-metoxi-2'-morfolin-4-il-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	497,17	0,92	LC11_3	9,08
317	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	415,12	1,14	LC11_3	0,199
318	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,17	LC11_3	1,053
319	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,07	1,15	LC11_3	0,05065
320	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	454,11	1,11	LC11_3	11,4
321	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-[3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	483,14	1,04	LC11_3	3,89
322	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico	469,16	1,1	LC11_3	2,86
323	Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,17	LC11_3	0,0678
324	3-Bifenil-4-il-3-[(5-cloro-6-hidroxi-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	397,18	1,01	LC11_2	>10,0
325	3-Bifenil-4-il-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	411,2	1,14	LC11_2	>10,0
326	Ácido (S)-3-[(5-cloro-6-hidroxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	333,14	0,88	LC11_2	>10,0
327	Ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	347,15	1,05	LC11_2	>10,0
328	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	335,08	1,1	LC11_2	
329	Ácido 3-[(6-cloro-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	369,03	1,19	LC X	1,08
330	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	392,08	0,91	LC11_	7,54
331	Ácido 3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-clorofenil)-propiónico	411,18	1,2	LC11_2	1,46

(1) Caracterización espectroscópica de masas; número de masa observado del ion $[(M+H)^+]$, a menos que se especifique otra cosa

- 5 (2) Actividad inhibidora de catepsina A determinada en la prueba farmacológica "Actividad inhibidora de catepsina A" descrita posteriormente.

Pruebas farmacológicas

a) Actividad inhibidora de catepsina A

- 10 Catepsina A humana recombinante (residuos 29-480, con una etiqueta 10-His C-terminal; R&D Systems, n° 1049-SE) se activó proteolíticamente con catepsina L humana recombinante (R&D Systems, # 952-CY). En resumen, se incubó catepsina A en 10 μ g/ml con catepsina L en 1 μ g/ml en tampón de activación (ácido 2-(morfolin-4-il)-etanosulfónico (MES) 25 mM, pH 6,0, que contenía ditioneitol (DTT) 5 mM) durante 15 min a 37°C. A continuación, la actividad de catepsina L se detuvo mediante la adición del inhibidor de cisteína proteasa E-64 (N-(trans-epoxisuccinil)-L-leucin-4-guanidinobutilamida; Sigma-Aldrich, n° E3132; disuelta en tampón de activación/DMSO)
- 15 hasta una concentración final de 10 μ M.

La catepsina A activada se diluyó en tampón de ensayo (MES 25 mM, pH 5,5, que contenía DTT 5 mM) y se mezcló con el compuesto de prueba (disuelto en tampón de ensayo que contenía (v/v) 3% de DMSO) o, en los experimentos de control, con el vehículo en una placa de ensayo múltiple. Después de la incubación durante 15 min a temperatura ambiente, como sustrato, a continuación se añadió a la mezcla bradicinina que soportaba una etiqueta de [®]Bodipy FL (4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-propionilo) N-terminal (JPT Peptide Technologies GmbH; disuelto en tampón de ensayo). La concentración final de catepsina A era 833 ng/ml y la concentración final de bradicinina etiquetada 2 µM. Después de la incubación durante 15 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de tampón de finalización (ácido 2-(4-(2-hidroxi-etil)-piperacina-1-il)-etanosulfónico 130 mM, pH 7,4, que contenía (v/v) 0,013% de [®]Triton X-100, 0,13% de Coating Reagent 3 (Caliper Life Sciences), 6,5% de DMSO y ebelactona B (Sigma, nº E0886) 20 µM).

A continuación, el sustrato y el producto no escindidos se separaron mediante una electroforesis capilar microfluídica en un LabChip[®] 3000 Drug Discovery System (12-Sipper-Chip; Caliper Life Sciences) y se cuantificaron mediante la determinación de las áreas de pico respectivas. La renovación del sustrato se calculó al dividir el área del pico del producto por la suma de las áreas de los picos de sustrato y producto, y se cuantificó así la actividad enzimática y el efecto inhibitor del compuesto de prueba. A partir del porcentaje de inhibición de actividad de catepsina A observada con el compuesto de prueba a diversas concentraciones, se calculó la concentración inhibitora IC₅₀, es decir la concentración que efectúa 50% de inhibición de la actividad enzimática. Los valores de IC₅₀ de diversos compuestos ejemplares se dan en la Tabla 1 en µM.

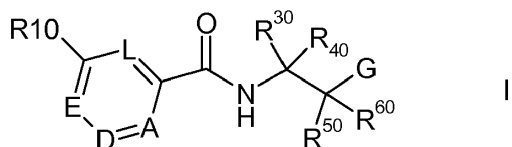
B) Actividad antihipertrófica y renoprotectora in vivo

La actividad farmacológica in vivo de los compuestos de la invención se puede investigar, por ejemplo, en el modelo de ratas sensibles a sal de DOCA con nefrectomía unilateral. En resumen, en este modelo, se realiza nefrectomía unilateral del riñón izquierdo (UNX) sobre ratas Sprague Dawley de 150 g a 200 g de peso corporal. Después de la operación así como al comienzo de cada una de las 30 semanas siguientes, se administraron a las ratas mediante inyección subcutánea 30 mg/kg de peso corporal de DOCA (acetato de desoxicorticosterona). A las ratas nefrectomizadas tratadas con DOCA se les suministra agua de bebida que contiene 1% de cloruro sódico (ratas UNX/DOCA). Las ratas UNX/DOCA desarrollan presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, hipertrofia de miocardio y fibrosis así como disfunción renal. En el grupo de prueba (prueba UNX/DOCA) y el grupo del placebo (placebo UNX/DOCA), que consisten en ratas UNX/DOCA aleatorizadas, las ratas se tratan oralmente mediante sonda en administraciones en dos partes a las 6 a.m. y las 6 p.m. con la dosis diaria del compuesto de prueba (por ejemplo 10 mg/kg de peso corporal disueltos en vehículo) o con vehículo solamente, respectivamente. En un grupo de control (control), que consiste en animales que no se han sometido a UNX y administración de DOCA, los animales reciben agua de bebida normal y se tratan con vehículo solamente. Después de cinco semanas de tratamiento, la presión sanguínea sistólica (SBP) y el gasto cardíaco (HR) se miden no invasivamente a través del método del manguito de la cola. Para la determinación de albuminuria y creatinina, la orina de 24 h se recoge en jaulas metabólicas. La función endotelial se determina en anillos extirpados de la aorta torácica según se describe previamente (W. Linz y cols., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). Como una medida de la hipertrofia de miocardio y la fibrosis, el peso del corazón, el peso ventricular izquierdo y la relación de hidroxiprolina y prolina se determinan en corazones extirpados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,

5



en donde

A se elige de la serie que consiste en C(R¹) y N;

10 D se elige de la serie que consiste en C(R²) y N;

E se elige de la serie que consiste en C(R³);

L se elige de la serie que consiste en C(R⁴) y N;

donde al menos uno y como mucho dos de A, D o L es N;

G se elige de la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)-, R⁷²-N(R⁷³)-C(O)- y tetrazol-5-ilo;

15 R¹ se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

R² se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₇), alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-CO-, alquil(C₁-C₆)-CO-HN-, -NR¹²R¹³, Het², cicloalquil(C₃-C₇)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

20 R³ es R¹¹-O-;

R⁴ se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-, HO-, NR¹²R¹³, Het²;

R¹⁰ se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, HO-, -NR¹²R¹³, Het², fenil-C_sH_{2s}-(O)_t-, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y en donde t es un número entero elegido de la serie que consiste en 0 y 1;

25 con la condición de que uno de R¹, R², R³, R⁴ o R¹⁰ sea un sustituyente cíclico;

R¹¹ se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₁₀);

R¹² y R¹³ se eligen independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y R¹⁵;

R¹⁵ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil(C₁-C₆)-O-;

30 R³⁰ se elige de la serie que consiste en R³¹, cicloalquilo (C₃-C₇), R³²-C_uH_{2u}- y Het³-C_uH_{2u}-, en donde u es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R³¹ es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

35 R³² se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el

- heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil(C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂-, H₂N-, alquil(C₁-C₆)-NH-, di(alquil(C₁-C₆))N-, Het¹, alquil(C₁-C₄)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil(C₁-C₄)-S(O)₂-NH- y NC-;
- 5
- R³³ se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil(C₁-C₆)-O-, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil(C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil(C₁-C₄))N-S(O)₂- y NC-;
- 10
- R⁴⁰ se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);
- o R³⁰ y R⁴⁰ juntos son (CH₂)_x que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes, en donde x es un número entero elegido de la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;
- 15
- R⁵⁰ es hidrógeno;
- R⁶⁰ es hidrógeno;
- R⁷¹ se elige de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₈) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en alquil(C₁-C₆)-O- y alquil(C₁-C₆)-C(O)-O-;
- R⁷² y R⁷³ se eligen independientemente uno de otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂);
- 20
- Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), HO-alquilo(C₁-C₆), Het⁴, -(CH₂)_x-fenilo, alquil(C₁-C₆)-O-, cicloalquil(C₃-C₇)-(CH₂)_x-O-, -CF₃, -CO-alquilo(C₁-C₆), -NR¹²R¹³, Het², -CO-NR¹²R¹³, CO-Het², alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂- y NC-;
- 25
- y en donde el fenilo puede estar sustituido con -CH=CH-CH=CH-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CF₂-O- o -N(alquil(C₁-C₃))-CH=CH-;
- Het¹, independientemente de cada uno de los otros grupos Het¹, es un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 4 miembros a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo adicionales idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-, alquil(C₁-C₄)-O-, oxo y NC-;
- 30
- Het² es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual está unido Het² y opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional elegido de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil(C₁-C₄)-O-;
- 35
- Het³, independientemente de cada uno de los otros grupos Het³, es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;
- 40
- m, independientemente de cada uno de los otros números m, es un número entero elegido de la serie que consiste en 0, 1 y 2;
- 45
- en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, C_5H_{12} , C_uH_{2u} y $(CH_2)_x$, independientemente unos de otros, e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

2. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según la reivindicación 1, en donde

G se elige de la serie que consiste en $R^{71}-O-C(O)-$ y $R^{72}-N(R^{73})-C(O)-$;

R^{30} es $R^{32}-C_uH_{2u}-$, en donde u es un número entero elegido de la serie que consiste en 0 y 1;

R^{32} se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , $HO-$, alquil(C_1-C_6)- $O-$, $R^{33}-O-$, R^{33} -alquil(C_1-C_4)- $O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m-$, di(alquil(C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$, H_2N- , di(alquil(C_1-C_6)) $N-$, Het^1 , alquil(C_1-C_4)- $C(O)-NH-$, $Ar-C(O)-NH-$ y $NC-$;

R^{33} se elige de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $HO-$, alquil(C_1-C_6)- $O-$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m-$, $H_2N-S(O)_2-$, di(alquil(C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$ y $NC-$;

R^{40} es hidrógeno.

3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 2, en donde

G es $R^{71}-O-C(O)-$;

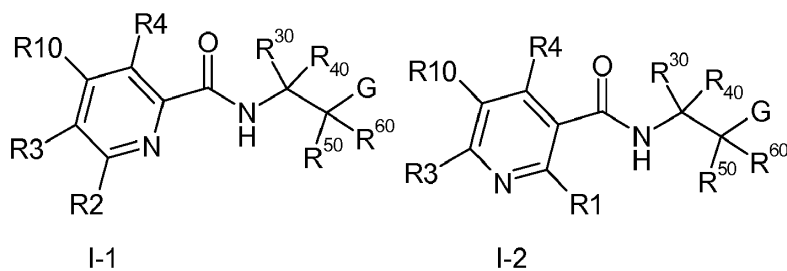
R^{30} es $R^{32}-C_uH_{2u}-$, en donde u es 0;

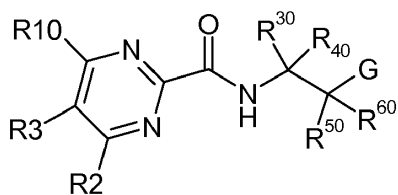
R^{32} se elige de la serie que consiste en fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , $HO-$, alquil(C_1-C_6)- $O-$, $R^{33}-O-$, R^{33} -alquil(C_1-C_4)- $O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m-$, di(alquil(C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$, H_2N- , di(alquil(C_1-C_6)) $N-$, Het^1 , alquil(C_1-C_4)- $C(O)-NH-$, $Ar-C(O)-NH-$ y $NC-$;

R^{33} se elige de la serie que consiste en fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $HO-$, alquil(C_1-C_6)- $O-$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m-$, $H_2N-S(O)_2-$, di(alquil(C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$ y $NC-$;

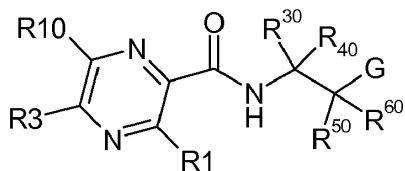
R^{40} es hidrógeno.

4. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la fórmula I se selecciona de la serie de subfórmulas I-1, I-2, I-4 y I-6



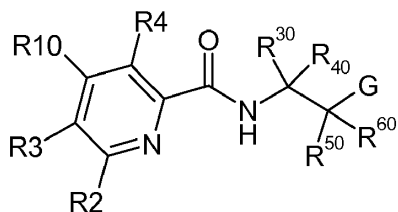


I-4



I-6

- 5 5. Un compuesto de la fórmula I-1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según la reivindicación 4, en donde



I-1

- 10 R^2 es $Ar-C_sH_{2s-}$, en donde s es un número entero elegido de la serie que consiste en 0;
- 15 R^3 se elige de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, $R^{11}-O-$, $HO-$, alquilo (C_1-C_6) y alquil(C_1-C_6)- $O-$; preferiblemente $HO-$ y alquilo (C_1-C_6);
- 20 R^4 es hidrógeno;
- R^{10} es hidrógeno.
- 25 6. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 4 a 5, en donde
- R^3 es $-O-CH_3$.
- 30 7. Un compuesto de la fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6, elegido de
- Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 35 Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 40 Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico

- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 5 Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 10 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 15 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 20 Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 25 Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 30 Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 35 Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- 40 Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 50 Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 55 Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 60 Ácido (S)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 65 Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 5 Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 10 Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- 15 Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 30 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 35 Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 40 Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 45 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 50 Ácido (S)-3-[[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 55 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 60 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil]-amino]-propiónico
- 65 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 15 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
- 30 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 30 Ácido (S)-3-[[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 35 Ácido (S)-3-[[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- 40 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
- 45 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
- 50 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-piracin-2-il-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
- 55 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
- Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico.
8. Un compuesto de la fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6, elegido de
- 60 Ácido (S)-3-[[5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico
- Ácido (S)-3-[[5-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico
- 65 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-piracín-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico

5 Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

10 Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

15 Ácido (S)-3-[[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

20 Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

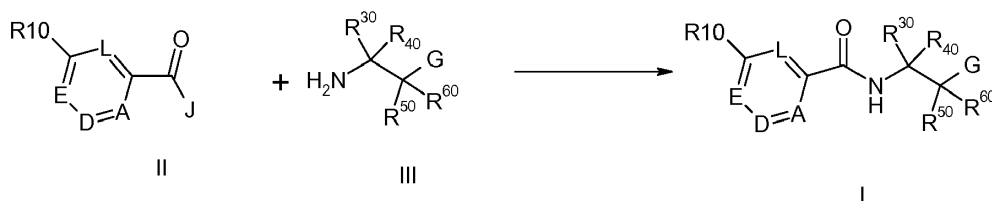
Ácido (S)-3-[[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[6-(5-acetil-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

25 Ácido (S)-3-[[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,

30



en donde los grupos A, D, E, L, G, R^{1u}, R^{3u}, R^{4u}, R^{5u} y R^{6u} en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor, y el grupo J en el compuesto de la fórmula II es HO-, alquil(C₁-C₄)-O- o halógeno.

35

10. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para el uso como un producto farmacéutico.

40

11. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos y un portador farmacéuticamente aceptable.

45

12. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del fallo cardíaco, el fallo cardíaco congestivo, la cardiomiopatía, el infarto de miocardio, la disfunción ventricular izquierda, la hipertrofia cardíaca, enfermedades cardíacas valvulares, la hipertensión, la aterosclerosis, la enfermedad oclusiva arterial periférica, la reestenosis, trastornos de la permeabilidad vascular, el tratamiento del edema, la trombosis, la artritis reumatoide, la osteoartritis, el fallo renal, la fibrosis quística, la bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas, enfermedades fibróticas, el dolor, el daño por isquemia o reperfusión o enfermedades neurodegenerativas, o para cardioprotección o renoprotección o como un diurético (tratamiento autónomo o en combinación con diuréticos establecidos).

50