

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 050**

51 Int. Cl.:

C07D 311/60	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 407/14	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07F 9/09	(2006.01)		
A61K 31/353	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/EP2014/054417**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135674**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14710222 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2964623**

54 Título: **Croman-6-iloxi-cicloalcanos sustituidos y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

08.03.2013 EP 13305263

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

29.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CZECHIZKY, WERNGARD;
WESTON, JOHN;
RACKELMANN, NILS;
KRAFT, VOLKER;
ARNDT, PETRA;
WIRTH, KLAUS;
GOEGELEIN, HEINZ y
RITZELER, OLAF**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

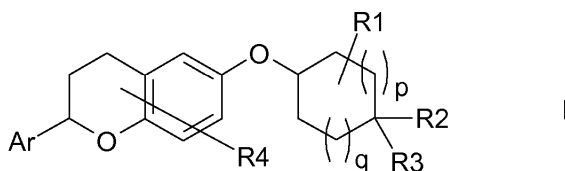
ES 2 614 050 T3

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

Croman-6-iloxi-cicloalcanos sustituidos y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a croman-6-iloxi-cicloalcanos sustituidos de la fórmula I,



I

5 en donde Ar, R1 a R4, p y q son como se definen más adelante. Los compuestos de fórmula I son inhibidores del intercambiador de sodio y calcio (NCX), especialmente del intercambiador de sodio y calcio del subtipo 1 (NCX1), y son adecuados para el tratamiento de diversos trastornos tales como arritmias, insuficiencia cardiaca e ictus, en donde la homeostasis del calcio intracelular está alterada. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, a su uso como compuestos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

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

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

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

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

El bloqueo del NCX es particularmente interesante para fases avanzadas de la ICC, como NYHA clases III e IV

según la clasificación funcional de insuficiencia cardiaca de la Asociación del Corazón de Nueva York, en donde las opciones terapéuticas, es decir, betabloqueantes, inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, diuréticos y vasodilatadores, ya están plenamente aprovechadas. Los pacientes de edad avanzada que evolucionan a la etapa final de IC presentan una nueva población emergente. En esta etapa tardía un efecto vasodilatador no es más deseable en una parte considerable de los pacientes ya que la presión arterial está disminuida como consecuencia de fallo de bombeo. Los inhibidores de la fosfodiesterasa como fármacos inotrópicos positivos no sólo adolecen del inconveniente de ser proarrítmicos, sino también de tener un efecto vasodilatador.

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

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

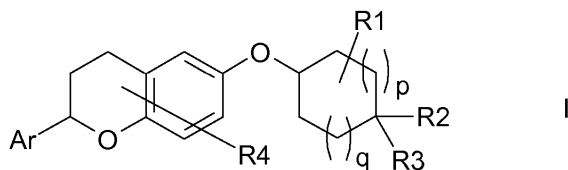
Dado que un gasto cardíaco reducido tiene efectos perjudiciales sobre la perfusión de órganos tales como el riñón, cerebro y corazón, la inhibición del NCX, que aumenta la contractilidad del corazón, puede mejorar la perfusión del cerebro, corazón y riñón para una terapia o prevención de ictus, demencia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

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

En un ictus, los bloqueadores del NCX tienen el potencial de mejorar el resultado, ya que en hipoxia neuronal, como ocurre en el ictus, el NCX invierte su dirección de transporte al modo inverso y carga a las células con calcio conduciendo a una sobrecarga de calcio. Esto conduce a la muerte celular acelerada debido a las concentraciones excesivas de calcio intracelular. Además, un gasto cardíaco bajo puede conducir a isquemia cerebral favoreciendo el ictus. Los bloqueadores del NCX aumentarán el gasto cardíaco y elevarán la perfusión cerebral. Por lo tanto, los bloqueadores del NCX tienen un potencial en la terapia y prevención del ictus (T. Matsuda et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 298 (2001): 249-256).

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

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



en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;

- R0 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, y dos grupos R0 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- 5 R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- 10 R2 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, (C₁-C₆)-alquil-C(O)-O-, fenil-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;
- 15 R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, HO- y alquil-(C₁-C₄)-O-;
- o los grupos R2 y R3 juntos son oxo:
- R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-;
- 20 R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en donde el alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y fenilo y Het1 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;
- 25 o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;
- 30 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het1 y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y fenilo y Het1 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;
- R8 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);
- 35 R9 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);
- R10 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);
- 40 R20 se selecciona de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, (C₃-C₇)-cicloalquil-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;
- 45 R21 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R31-N(R32)-alquilo-(C₁-C₄), R34-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;
- R22 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, R33-O-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, NC-, R33-C(O)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;
- 50 R24 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R30 y R33 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

R31 y R32 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄),

5 o los grupos R31 y R32, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R31 y R32, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

10 R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄)-, fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

15 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, a menos que se especifique otra cosa;

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

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

20 p y q se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en 0 y 1;

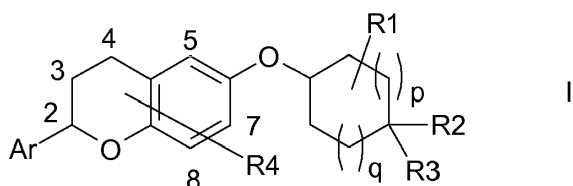
en donde todos los grupos fenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, a menos que se especifique otra cosa;

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

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

30 Si el grupo R1 es hidrógeno, los átomos de carbono del anillo de cicloalcano en los compuestos de la fórmula I y todos los otros compuestos en los que aparece R1 portan átomos de hidrógeno solamente, aparte de los grupos R2 y R3 y el átomo de oxígeno que enlaza el anillo de cicloalcano al anillo de cromano. Grupos R1 en los compuestos de la fórmula I y todos los otros compuestos en los que aparece R1 que son diferentes de hidrógeno, es decir, flúor y sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) que representan R1, se pueden unir a cualquiera de los átomos de carbono de anillo del anillo de cicloalcano representados en la fórmula I que tiene un sitio de unión libre, es decir, a cualquier átomo de carbono de anillo del anillo de cicloalcano, excepto el átomo de carbono de anillo que porta los grupos R2 y R3, según se indica por el enlace que procede de R1 que no está dirigido a un átomo de carbono específico. De igual manera, si el grupo R4 es hidrógeno, el anillo de cromano en los compuestos de la fórmula I y todos los otros compuestos en los que aparece R4 porta átomos de hidrógeno solamente, aparte del grupo Ar y el átomo de oxígeno que enlaza el anillo de cromano al anillo de cicloalcano. Grupos R4 en los compuestos de la fórmula I y todos los otros compuestos en los que aparece R4 que son diferentes de hidrógeno, es decir, halógeno y sustituyentes alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O- que representa R4, se pueden unir a cualquiera de los átomos de carbono del anillo de cromano representado en la fórmula I que tiene un sitio de unión libre, es decir, a los átomos de carbono en las posiciones del anillo 2, 3, 4, 5, 7 y 8 del anillo de cromano tal como se identifica en la fórmula I', tal como se indica por el enlace que procede de R4 que no está dirigido a un átomo de carbono específico del anillo de cromano.

45



50 En todos los sitios de enlace libres de los átomos de carbono en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 8 del anillo del sistema de anillo de cromano que no están ocupados por los grupos R4 distintos de hidrógeno, así como en todos los sitios de enlace libres del anillo de cicloalcano que no están ocupados por grupos R1 distintos de hidrógeno, están presentes átomos de hidrógeno. Es decir, si en un compuesto de la fórmula I no está presente ningún grupo R4 que

sea diferente de hidrógeno, los átomos de carbono en las posiciones 2, 5, 7 y 8 del anillo de cromano portan un átomo de hidrógeno, y los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de cromano portan dos átomos de hidrógeno. Si en un compuesto de la fórmula I no está presente grupo R1 alguno que sea diferente de hidrógeno, el átomo de carbono de anillo del anillo de cicloalcano que porta el átomo de oxígeno enlazado al anillo de cromano porta un átomo de hidrógeno y los otros átomos de carbono de anillo, aparte del átomo que porta R2 y R3, portan dos átomos de hidrógeno. Compuestos de la fórmula I, en que no está presente grupo R4 alguno y/o grupo R1 alguno que sea diferente de hidrógeno, pueden representarse alternativamente por una fórmula I modificada, en la que se omiten R4 y/o R1 y el enlace que procede de ellos. Si los sustituyentes R4 y/o R1 están presentes, es decir, átomos o grupos que representan R4 y/o R1 que son diferentes de hidrógeno, uno o más de dichos átomos de hidrógeno están reemplazados por los sustituyentes.

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

Los grupos alquilo, es decir, restos hidrocarburo saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquilo, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO- (HO-alquilo-, grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1. Son ejemplos de alquilo, metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo incluyendo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo incluyendo n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo incluyendo n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi. Son ejemplos de alquil-S(O)_n-, metilsulfanil- (CH₃-S-), metanosulfinil- (CH₃-S(O)-), metanosulfonil (CH₃-S(O)₂-), etilsulfanil- (CH₃-CH₂-S-), etanosulfinil- (CH₃-CH₂-S(O)-), etanosulfonil (CH₃-CH₂-S(O)₂-), 1-metiletilsulfanil- ((CH₃)₂CH-S-), 1-metiletanosulfinil- ((CH₃)₂CH-S(O)-), 1-metiletanosulfonil ((CH₃)₂CH-S(O)₂-). En una realización de la invención, el número n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 2, en donde todos los números n son independientes de los otros y pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el número n en cualquier caso en donde aparezca, independiente de su significado en otros casos en donde aparezca, es 0. En otra realización, el número n en cualquier caso en donde aparezca, independiente de su significado en otros casos en donde aparezca, es 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I. Como ejemplos de grupos alquilo sustituidos, específicamente de grupos HO-alquilo (C₁-C₄), pueden mencionarse, por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo o 2-hidroxi-1-metilpropilo.

Independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, y a menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes de flúor, o con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes de flúor, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes de flúor, que pueden estar situados en cualquiera de las posiciones. Es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, un grupo alquilo puede no estar sustituido con sustituyentes flúor, es decir, no portar sustituyentes flúor, o puede estar sustituido con sustituyentes flúor, en donde todos los grupos alquilo en los compuestos de fórmula I son independientes uno de otro con respecto a la sustitución opcional por sustituyentes flúor. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH₂) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Son ejemplos de grupos alquil-S(O)_n- sustituidos con flúor, trifluorometilsulfanil-(CF₃-S-), trifluorometanosulfinil-(CF₃-S(O)-) y trifluorometanosulfonil-(CF₃-S(O)₂-). Con respecto a todos los grupos o sustituyentes en los compuestos de la fórmula I que pueden ser un grupo alquilo que pueden contener generalmente uno o más sustituyentes de flúor, como un ejemplo de grupos o sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor que pueden incluirse en la definición del grupo o sustituyente, pueden mencionarse el grupo CF₃ (trifluorometilo) o grupos respectivos, tales como CF₃-O- o CF₃-S-.

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican correspondientemente a grupos alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de la fórmula I están unidos a grupos adyacentes, o unidos a dos grupos, y pueden considerarse como grupos alquilo divalentes (grupos alcanodiilo), como en el caso de la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido. Por tanto, dichos grupos pueden ser lineales o ramificados, los enlaces a los

grupos adyacentes pueden estar situados en cualquiera de las posiciones y pueden partir del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes, y pueden estar no sustituidos o sustituidos con sustituyentes de flúor independientemente de cualquiera de los otros sustituyentes. Son ejemplos de dichos grupos alquilo divalentes $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Son ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de flúor, por ejemplo, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican correspondientemente a residuos hidrocarbonados, es decir, grupos alqueno que, en una realización de la invención, contienen un doble enlace. Así, por ejemplo, los grupos alqueno pueden ser igualmente lineales o ramificados. Dobles enlaces pueden estar presentes en cualesquiera posiciones. El número de átomos de carbono en un grupo alqueno puede ser 2, 3, 4, 5 ó 6, ó 2, 3, 4 ó 5, ó 3, 4 ó 5, por ejemplo. Ejemplos de alqueno (vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo), but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo. En una realización de la invención, un grupo alqueno contiene al menos tres átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El número de átomos de carbono del anillo en un grupo bicicloalquilo (C_6-C_{10}) puede ser 6, 7, 8, 9 ó 10. Los dos ciclos en un grupo bicicloalquilo pueden tener uno, dos o más átomos de carbono del anillo en común y pueden estar condensados o formar un biciclo puenteado o un espirociclo. Son ejemplos de bicicloalquilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo y biciclo[4.4.0]decilo. Los grupos bicicloalquilo pueden estar unidos mediante cualquier átomo de carbono del anillo. Independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o un grupo bicicloalquilo, y a menos que se especifique otra cosa, los grupos cicloalquilo y los grupos bicicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo- (C_1-C_4) , por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes alquilo- (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo, por grupos metilo, que pueden estar situados en cualquiera de las posiciones. Es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o un grupo bicicloalquilo, los grupos cicloalquilo y los grupos bicicloalquilo pueden estar no sustituidos con sustituyentes alquilo- (C_1-C_4) , es decir no portan sustituyentes alquilo- (C_1-C_4) , o sustituidos con sustituyentes alquilo- (C_1-C_4) , en donde todos los grupos cicloalquilo y grupos bicicloalquilo en los compuestos de la fórmula I son independientes uno de otro con respecto a la sustitución opcional con sustituyentes alquilo- (C_1-C_4) . Son ejemplos de dichos grupos cicloalquilo sustituidos con grupos alquilo y bicicloalquilo, 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclohexilo, 2,3-dimetilciclohexilo, 1-metilcicloheptilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo y 1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptilo.

Independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que incluyen alquilo- (C_1-C_4) que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o un grupo bicicloalquilo, y a menos que se especifique otra cosa, grupos cicloalquilo y grupos bicicloalquilo pueden estar sustituidos, además, con uno o más sustituyentes de flúor, por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes de flúor, o con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes de flúor, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes de flúor, que pueden estar ubicados en cualquiera de las posiciones y también pueden estar presentes en un sustituyente alquilo- (C_1-C_4) . Es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo o un grupo bicicloalquilo, los grupos cicloalquilo y grupos bicicloalquilo pueden no estar sustituidos con sustituyentes flúor, es decir, no portan sustituyentes flúor, en donde todos los grupos cicloalquilo y grupos bicicloalquilo en los compuestos de fórmula I son independientes uno de otro con respecto a la sustitución opcional con sustituyentes flúor. Son ejemplos de grupos cicloalquilo y grupos bicicloalquilo sustituidos con flúor, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo, 1-fluorobiciclo[2.2.2]octilo y 1,4-difluorobiciclo[2.2.2]octilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Ejemplos del grupo cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4) son ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. En una realización de la invención, un grupo cicloalquil- (C_3-C_7) -alquilo- (C_1-C_4) - en una cualquiera o más apariciones de dicho grupo, independientemente de otras apariciones cualesquiera, es un grupo cicloalquil- (C_3-C_7) -alquilo- (C_1-C_2) , en una realización un grupo cicloalquil- (C_3-C_7) - CH_2- . En el grupo cicloalquil- (C_3-C_7) -alquilo- (C_1-C_4) -, y de manera similar en todos los otros grupos, el guión terminal indica el enlace libre mediante el que el grupo está unido, por lo tanto indica mediante qué subgrupo está unido un grupo compuesto de subgrupos.

En grupos fenilo sustituidos, incluyendo grupos fenilo que representan Ar y R₂₄, los sustituyentes pueden estar situados en cualquiera de las posiciones. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 2 y 4, en las posiciones 2 y 5, en las posiciones 2 y 6, en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en las

posiciones 2, 3 y 4, en las posiciones 2, 3 y 5, en las posiciones 2, 3 y 6, en las posiciones 2, 4 y 5, en las posiciones 2, 4 y 6, o en las posiciones 3, 4 y 5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, algunos de los mismos pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2, 3, 4 y 5, en las posiciones 2, 3, 4 y 6, o en las posiciones 2, 3, 5 y 6. Si un grupo fenilo polisustituido o cualquier otro grupo polisustituido porta sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar situado en cualquier posición adecuada y la presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes en un grupo fenilo puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido, e igualmente en otras realizaciones el número de sustituyentes en cualquier otro grupo sustituido que puede portar uno o más sustituyentes, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, en donde el número de sustituyentes en cualquier otra aparición de dicho grupo sustituido es independiente del número de sustituyentes en otras apariciones.

En grupo heterocíclicos, incluyendo los grupos Het1 y Het2 y grupos heterociclos R24 y otros anillos heterocíclicos que pueden estar presentes en los compuestos de la fórmula I, tales como anillos formados por dos grupos junto con el átomo o átomos que los portan, los miembros de anillo hetero pueden estar presentes en cualquier combinación y situados en cualquiera de las posiciones del anillo adecuadas, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean adecuados y suficientemente estables como un compuesto farmacéutico activo. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización de la invención, dos miembros de anillo hetero seleccionados de las series que consisten en átomos de oxígeno y átomos de azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I. En otra realización de la invención, dos miembros de anillo hetero seleccionados de la serie que consiste en átomos de nitrógeno que portan un grupo exocíclico como un átomo de halógeno o un sustituyente, átomos de azufre y átomos de oxígeno no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I. En un anillo heterocíclico aromático, la elección de los miembros de anillo hetero está limitada por el pre-requisito de que el anillo sea aromático, es decir, que comprenda un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. Son heterociclos aromáticos monocíclicos, anillos de 5 miembros o 6 miembros y, en el caso de un anillo de 5 miembros, comprenden un heteroátomo del anillo seleccionado de la serie que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el nitrógeno del anillo porta un grupo exocíclico como un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno del anillo adicionales y, en el caso de un anillo de 6 miembros, comprende uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, pero no átomos de oxígeno ni átomos de azufre como heteroátomos del anillo. A menos que se especifique otra cosa, en la definición del grupo, grupos heterocíclicos pueden estar unidos mediante cualquier átomo del anillo adecuado, es decir, cualquier átomo del anillo que porte un átomo de hidrógeno o un sustituyente, incluyendo átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I en cualquiera de sus apariciones, está independientemente de sus otras apariciones e independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, unido mediante un átomo de carbono del anillo, y en otra realización, mediante un átomo de nitrógeno del anillo, si fuera aplicable. En los grupos heterocíclicos sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición.

El número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I, el número de ciclos, es decir, aunque el grupo heterocíclico pueda ser monocíclico y/o bicíclico, el número de miembros de anillo que puede estar presente, y el grado de saturación, es decir, aunque el grupo heterocíclico esté saturado y no contenga un doble enlace en el anillo, o aunque esté parcialmente insaturado contenga uno o más, por ejemplo uno o dos, dobles enlaces dentro del anillo pero no sea aromático, o aunque éste sea aromático y por tanto contenga dos dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros, tres dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, cuatro dobles enlaces dentro del anillo en el caso de heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, y cinco dobles enlaces dentro del anillo en el caso de heterociclo aromático de 10 miembros, se especifica en las definiciones de los grupos individuales en los compuestos de la fórmula I. Los dos ciclos en un grupo heterocíclico bicíclico pueden tener en común uno, dos o más átomos del anillo y pueden estar condensados o formar un biciclo puenteado o un espirociclo. Como ejemplos de sistemas de anillo heterocíclicos, a partir de los que pueden obtenerse grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, y a partir de uno cualquiera o más de los que cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, se selecciona en una realización de la invención, con la condición de que el sistema de anillo esté comprendido por la definición del grupo, pueden mencionarse oxetano, tietano, azetidina, furano, tetrahidrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrol, pirrolidina, pirrolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, isoxazol ([1,2]oxazol), isoxazolina, isoxazolidina, oxazol ([1,3]oxazol), oxazolina, oxazolidina, isotiazol ([1,2]tiazol), isotiazolina, isotiazolidina, tiazol ([1,3]tiazol), tiazolina, tiazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, 1H-tetrazol, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, 2,3-dihidro[1,4]dioxina, 1,4-dioxano, piridina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,2,4]triazina, oxepano, tiepano, azepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepano, azocano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, octahidrociclopenta[b]pirrol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 2-azaspiro[4.4]nonano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,7-diazaspiro[4.4]nonano, octahidropirrol[3,4-b]pirrol, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol, imidazo[2,1-b]tiazol,

6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno (benzo[b]tiofeno), 1H-indol, 2,3-dihidro-1H-indol, octahidroindol, 2H-isoindol, octahidroisoindol, benzo[1,3]dioxol, benzoxazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, imidazo[1,2-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, cromano, isocromano, tiocromano, benzo[1,4]dioxano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 2-azaspiro[4.5]decano, 3-azabicyclo[3.2.2]nonano, quinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, isoquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina, 2,7-diazaspiro[4.5]decano, 2,8-diazaspiro[4.5]decano, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y [1,8]naftiridina, pudiendo estar todos no sustituidos o sustituidos en cualquiera de las posiciones adecuadas como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de la fórmula I, en donde el grado dado de insaturación es únicamente a modo de ejemplo, y en los grupos individuales también pueden estar presentes sistemas de anillo con un grado mayor o menor de saturación, o hidrogenación, o de insaturación como se especifica en la definición del grupo.

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

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, en cualquiera de sus apariciones, halógeno es flúor, cloro o bromo, en otra realización, flúor o cloro, en otra realización flúor, en otra realización, cloro, en donde todas las apariciones de halógeno son independientes entre sí.

Un grupo oxo, es decir, un átomo de oxígeno doblemente unido, cuando aparece como un sustituyente en un átomo de carbono, reemplaza dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema precursor. Por lo tanto, si un grupo CH₂ está sustituido con oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Así, si los grupos R₂ y R₃ juntos son oxo, el grupo C(R₂)-R(3) en el anillo cicloalcano representado en la fórmula I se convierte en un grupo carbonilo. También pueden aparecer grupos oxo en átomos de azufre, tales como en átomos de azufre del anillo en heterociclos saturados y parcialmente insaturados en donde generalmente, además de un átomo de azufre, también un grupo S(O) (S(=O)) y un grupo S(O)₂ (S(=O)₂) pueden estar presentes como miembros de anillo hetero. Un grupo oxo no puede aparecer como un sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como en un grupo fenilo.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, el átomo de carbono en la posición 2 del sistema de anillo cromano o en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden todos independientemente de los otros tener la configuración S o la configuración R. La invención está relacionada con enantiómeros, tanto el antípodo levógiro como el dextrógiro, en forma enantioméricamente pura y esencialmente en forma enantioméricamente pura, por ejemplo, con una proporción molar de los dos enantiómeros de 98:2 o 99:1, o superior, y en la forma de su racemato, es decir, una mezcla de los dos enantiómeros, en una proporción molar de 1:1, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y en forma

esencialmente pura, por ejemplo, con una proporción molar de los isómeros cis/trans de 98:2 o 99:1, o superior, y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las proporciones. La isomería cis/trans puede producirse en anillos sustituidos, por ejemplo. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de la fórmula I que contiene un centro asimétrico, los enantiómeros individuales pueden prepararse preparando el racemato del compuesto de la fórmula I y resolviéndolo en los enantiómeros por cromatografía líquida a alta presión sobre una fase quiral de acuerdo con procedimientos convencionales, o resolviendo el racemato de cualquier intermedio en el curso de su síntesis por dicha cromatografía o por cristalización de una sal del mismo con una amina o ácido ópticamente activo y convirtiendo los enantiómeros del intermedio en las formas enantioméricas del compuesto final de la fórmula I, o realizando una reacción enantioselectiva en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I.

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

En una realización de la invención, el grupo Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 ó 4, en otra realización con 1, 2 ó 3, en otra realización con 1 ó 2 sustituyentes R0 iguales o diferentes. En otra realización, Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con 1 sustituyente R0. En otra realización, Ar es fenilo no sustituido. En otra realización, Ar es fenilo que está sustituido con 1, 2, 3 ó 4, en otra realización con 1, 2 ó 3, en otra realización con 1 ó 2 sustituyentes R0 iguales o diferentes. En otra realización, Ar es fenilo que está sustituido con 1 sustituyente R0. Si un sustituyente R0 está presente en Ar, en una realización está situado en la posición 2, en otra realización en la posición 3, en otra realización en la posición 4 del grupo fenilo. Si están presentes dos sustituyentes R0 que no forman un anillo junto con los átomos de carbono que los portan, en una realización están situados en las posiciones 2 y 3, en otra realización en las posiciones 2 y 4, en otra realización en las posiciones 2 y 5, en otra realización en las posiciones 2 y 6, en otra realización en las posiciones 3 y 4 y en otra realización en las posiciones 3 y 5 del grupo fenilo.

El doble enlace que está presente en el anillo mono-insaturado que puede estar formado por dos sustituyentes R0 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, está presente entre dichos dos átomos de carbono adyacentes en el anillo aromático Ar que son comunes al anillo Ar y el anillo formado por los dos grupos R0, y a causa de las reglas de nomenclatura para anillos condensados se considera como un doble enlace presente en ambos anillos. En el caso de que dos grupos R0 unidos a átomos de carbono adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan formen un anillo mono-insaturado de 5 miembros a 7 miembros, que es un anillo mono-insaturado, puede considerarse en otros términos como dos grupos R0 que forman juntos un residuo divalente que comprende una cadena de 3 a 5 átomos de los que 0, 1 ó 2 son heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de las series que consisten en nitrógeno, oxígeno y azufre, los átomos terminales de los mismos, que están unidos a los dos átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, están separados de los otros por 1 a 3 átomos. Son ejemplos de dichos residuos divalentes, de uno cualquiera o más de los que se seleccionan dos grupos R0 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, en una realización de la invención, los residuos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ y $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, que pueden estar todos sustituidos en átomos de carbono y átomos de nitrógeno por sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo, flúor y metilo, y por tanto también pueden estar presentes, por ejemplo, como los residuos divalentes $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$. En una realización de la invención, el anillo que

puede formarse por dos grupos R0 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, es uno de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización uno de 5 miembros, en otra realización uno de 6 miembros. En una realización de la invención, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R0 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar junto con los átomos de carbono que los portan, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización de la invención, los sustituyentes que pueden estar presentes en un anillo formado por dos grupos R0 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, son sustituyentes de flúor, y en otra realización son sustituyentes alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo, sustituyentes metilo, y en otra realización son sustituyentes en donde dicho anillo unido a un átomo de nitrógeno del anillo se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄).

En una realización de la invención, el grupo R0 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄)-, HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), alquil-(C₁-C₆)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo-(C₃-C₇), alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y en otra realización, de la serie que consiste en alquil-(C₁-C₆)-O-, y en todas estas realizaciones dos grupos R1 unidos a átomos de carbono adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo mono insaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄).

En una realización, R0 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), alquil-(C₁-C₆)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO- y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆) y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y en otra realización, de la serie que consiste en alquil-(C₁-C₆)-O-.

En una realización, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R0 o está presente en el grupo alquil-(C₁-C₆)-O- que representa R0, es un grupo alquil (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₂), en otra realización un grupo metilo. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo-(C₃-C₇) que representa R0 o está presente en R0, es un grupo cicloalquilo-(C₃-C₆), en otra realización un grupo-(C₃-C₄), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, halógeno que representa R0 se selecciona de la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización es flúor.

Son ejemplos de grupos Ar incluyendo los sustituyentes R0 opcionales, a partir de uno cualquiera o más de los mismos se selecciona Ar en una realización de la invención, fenilo, es decir, fenilo no sustituido, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-propoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 4-propoxi-fenilo, 2-isopropoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2-cloro-3-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-6-metil-fenilo, 3-fluoro-2-metil-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 5-fluoro-2-metil-fenilo, 2-cloro-3-metil-fenilo, 2-cloro-4-metil-fenilo, 2-cloro-5-metil-fenilo, 2-cloro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 3-cloro-5-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-6-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-3-metil-fenilo, 2-metoxi-4-metil-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-metoxi-6-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-5-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-metoxi-3-metil-fenilo, 5-metoxi-2-metil-fenilo.

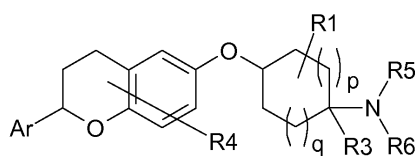
En una realización de la invención, el grupo R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes flúor. es decir, en esta realización el anillo cicloalcano representado en la fórmula I está no sustituido o sustituido con uno o más

sustituyentes flúor, aparte de los grupos R2 y R3 y el átomo de oxígeno que enlaza el anillo de cicloalcano al anillo de cromano. En otra realización, el grupo R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄). Es decir, en esta realización, el anillo de cicloalcano representado en la fórmula I está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes alquilo-(C₁-C₄), aparte de los grupos R2 y R3 y el átomo de oxígeno que enlaza el anillo de cicloalcano al anillo de cromano. En otra realización, el grupo R1 es hidrógeno. Es decir, en esta realización, el anillo de cicloalcano representado en la fórmula I está no sustituido o, en otras palabras, porta átomos de hidrógeno solamente, aparte de los grupos R2 y R3 y el átomo de oxígeno que enlaza el anillo de cicloalcano al anillo de cromano. En una realización, el número de átomos de flúor y/o grupos alquilo-(C₁-C₄) que representa R1 es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización, 1 ó 2, en otra realización, 1. En una realización, alquilo-(C₁-C₄) que representa R1 es alquilo-(C₁-C₃), en otra realización alquilo-(C₁-C₂), en otra realización metilo. En una realización, el átomo de carbono de anillo del anillo de cicloalcano representado en la fórmula I que porta el átomo de oxígeno que enlaza el anillo al anillo de cromano, no porta un grupo R1 que es flúor o alquilo-(C₁-C₄), es decir, en esta realización dicho átomo de carbono del anillo porta un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención, el grupo R2 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, fenil-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, fenil-C(O)-O- y Het1-C(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O- y Het1-C(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en HO-, alquil-(C₁-C₆)-O- y Het1-C(O)-O-, en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R20, o en todas estas realizaciones R2 y R3 juntos son oxo.

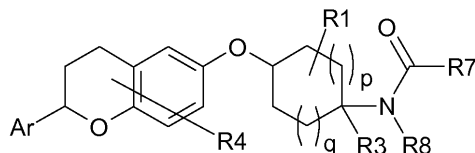
En una realización de la invención, R2 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en HO-, alquil-(C₁-C₆), HO-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R7-S(O)₂-N(R8)-, en otra realización, de la serie que consiste en R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y R5-N(R6)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y R5-N(R6)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en R5-N(R6)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R20.

En una realización, R2 es alquilo-(C₁-C₆) que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R20. En otra realización, R(2) es R5-N(R6)- y, así, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula la.



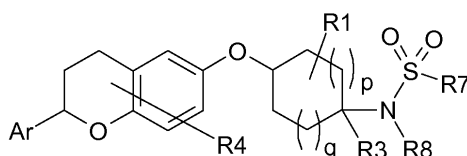
Ia

En otra realización, R(2) es R7-C(O)-N(R8)- y, así, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula Ib.



Ib

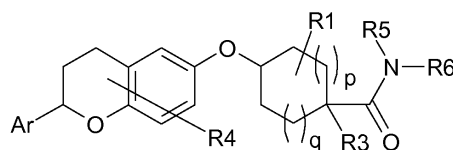
En otra realización, R(2) es R7-S(O)₂-N(R8)- y, así, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula Ic.



Ic

5

En otra realización, R(2) es R5-N(R6)-C(O)- y, así, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula Id.



Id

Los grupos Ar, R1, R3 a R8 y los números p y q en los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id se definen como en los compuestos de la fórmula I.

- 10 En una realización, el número de sustituyentes R20 en un alquilo-(C₁-C₆) sustituido que representa R2 o está presente en los grupos alquil-(C₁-C₆)-O- o alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O- que representan R2, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R2, está sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, es decir, no está sustituido. En una realización, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R2 está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R20, uno de los cuales está unido al átomo de carbono del grupo alquilo que está unido al anillo de cicloalcano representado en la fórmula I, es decir, en la posición 1 del grupo alquilo. En una realización, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R2 o está presente en los grupos alquil-(C₁-C₆)-O- o alquilo-(C₁-C₆)-C(O)-O- que representan R2, 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, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y en una realización están sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, en donde en una realización, el número de sustituyentes R20 es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, y en otra realización 1. En una realización, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R2 es un grupo metilo que está sustituido con un sustituyente R20, y, así, en esta realización el grupo R2 es el grupo R20-CH₂-.

- 25 En una realización de la invención, el grupo R3 es hidrógeno, en otra realización es alquilo-(C₁-C₆), que está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, HO- y alquil-(C₁-C₄)-O-, en donde los grupos alquilo que representan R3, como grupos alquilo en general, pueden estar sustituidos, de forma independiente de estos sustituyentes especificados, con uno o más sustituyentes flúor. En una realización, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, HO- y alquil-(C₁-C₄)-O-, en un grupo alquilo sustituido que representa R3 es uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R3 no está sustituido con sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, HO- y alquil-(C₁-C₄)-O-. En una realización, los sustituyentes en un grupo alquilo que representa R3 se seleccionan de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇) y fenilo, y en otra realización son grupos fenilo. En una realización, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R3 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,

35

R2 y R3 tienen sus significados individuales, pero en conjunto no son oxo. En otra realización, R2 y R3 juntos son oxo.

5 Como se indicó anteriormente, en los sitios de unión libres del anillo de cromano, es decir, sitios de unión en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 8 del anillo cromano que no están ocupadas por enlaces dentro del anillo o el enlace con el grupo Ar, pueden estar presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquilo-(C₁-C₄)-O- que representan grupos R4. En una realización de la invención, en el sitio de unión libre en la posición 2 del anillo de cromano, es decir, el sitio de unión libre del átomo de carbono del anillo que porta el grupo Ar, está presente un átomo de hidrógeno, y en los sitios de unión libres en las posiciones 3, 4, 5, 7 y 8 del anillo de cromano están presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-. En otra realización de la invención, en los sitios de unión libres en las posiciones 2, 3 y 4 del anillo de cromano están presentes átomos de hidrógeno, y en los sitios de unión libres en las posiciones 5, 7 y 8 del anillo de cromano están presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-. En otra realización de la invención, en los sitios de unión libres en las posiciones 2 y 5 del anillo de cromano están presentes átomos de hidrógeno, y en los sitios de unión libres en las posiciones 3, 4, 7 y 8 del anillo de cromano están presentes átomos de hidrógeno o sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-. En una realización, el número de grupos R4 que son diferentes de hidrógeno, es decir, el número de sustituyentes R4 que se seleccionan de halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O- es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, y en otra realización es 0, y, así, en esta última realización no están presentes en el anillo de cromano grupos R4 que sean diferentes de hidrógeno, y átomos de hidrógeno están presentes en todos sus sitios de unión libres. En una realización, R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización R4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro y alquilo-(C₁-C₄). En una realización, R4 en los sitios de unión libres en las posiciones 2, 3 y 4 del anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización R4 en los sitios de unión libres en las posiciones 2, 3 y 4 del anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), y R4 en los sitios de unión libres en las posiciones 5, 7 y 8 del anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización R4 en los sitios de unión libres en las posiciones 5, 7 y 8 del anillo de cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización R4 en los sitios de unión libres en las posiciones 5, 7 y 8 del anillo cromano es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno. En una realización de la invención, un grupo alquilo-(C₁-C₄) que representa R4 o está presente en R4 es alquilo-(C₁-C₂), en otra realización es metilo.

40 En una realización de la invención, R5 y R6 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquenoilo-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquenoilo-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes, o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo de 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes.

55 En una realización, R5 y R6 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquenoilo-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquenoilo-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están

todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes.

5 En una realización de la invención, uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₂) y metilo que representa R5 o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes, o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo de 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes.

25 En una realización de la invención, uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₂) y metilo que representa R5 o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes. En una realización, R5 y R6 son ambos hidrógeno.

40 En una realización de la invención, uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₂) y metilo que representa R5 o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes, o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo de 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes.

60 En una realización de la invención, uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la

serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización es hidrógeno, y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), en donde en todas estas realizaciones alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₂) y metilo que representa R5 o R6 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes.

En una realización de la invención, un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R5 o R6 es un grupo alquilo-(C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo-(C₁-C₂), en otra realización uno cualquiera o más grupos seleccionados entre la serie que consiste en butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo, por ejemplo seleccionados de la serie que consiste en metilo, etilo y propilo, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1, sustituyentes R20 iguales o diferentes, sustituyentes que pueden estar presentes en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1 y/o en la posición 2 de un grupo etilo que representa R5 o R6, o en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 de un grupo propilo representando R5 o R6.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R20 iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R5 o R6, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos R24 que representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R5 o R6, además de cualquier otro sustituyentes R20, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0 (cero), es decir, en la última realización R20 es como se define, pero no es R24. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R5 o R6, además de cualquier otro sustituyentes R20, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R31-N(R32)-C(O)-, R34-OC(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂- que representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R5 o R6, además de cualquier otro sustituyentes R20, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización, es 0.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R21, iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo (C₆-C₁₀) y Het2 que representan R5 o R6, es independientemente entre sí de 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de grupos R24 que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo (C₆-C₁₀) y Het2 que representan R5 o R6, además de cualesquiera otros sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo (C₆-C₁₀) y Het2 que representan R5 o R6, además de cualesquiera otros sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R34-OC(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-OC(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂- que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo (C₆-C₁₀) y Het2 que representan R5 o R6, además de cualquier otro sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R22 iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en grupos fenilo y Het1 que representan R5 o R6, es independientemente entre sí de 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R31-N(R32)-C(O)-, R34-OC(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂- que representan sustituyentes R22, que están opcionalmente presentes en grupos fenilo y Het1 que representan R5 o R6, además de cualquier otro sustituyentes R22, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

El heterociclo monocíclico que puede estar formado por los grupos R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, heterociclo está así unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización de la invención, este heterociclo es de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización es de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización es de 5 miembros, en otra realización es de 6 miembros. En una realización, un heterociclo formado por los grupos R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, está saturado o contiene un doble enlace dentro del anillo, en otra realización está saturado. En una

realización, el heteroátomo de anillo adicional, que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se selecciona entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno, y en otra realización es un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno o más de los cuales se seleccionan los grupos heterocíclicos formados por los grupos R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta en una realización de la invención, son azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo, imidazolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, tiazolidín-3-ilo, piperazín-1-ilo, morfolin-4-ilo y tiomorfolín-4-ilo, todos los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R21 iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos R24 que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, además de cualesquiera otros sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, además de cualesquiera otros sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos seleccionado de la serie que consiste en R34-OC(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂- representa sustituyentes R21 que están opcionalmente presentes en un heterociclo formado por R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, además de cualquier otro sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

En una realización de la invención, R7 en cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y Het1, en otra realización es alquilo-(C₁-C₆), en otra realización es cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización es fenilo, en otra realización es Het1, y en otra realización es Het2, en donde todos los grupos alquilo-(C₁-C₆) están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, todos los grupos cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R2 iguales o diferentes, y todos los grupos fenilo y Het1 están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R20 iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R7, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos R24 que representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R7, además de cualquier otro sustituyentes R20, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0 (cero), es decir, en la última realización R20 es como se define, pero no es R24. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R7, además de cualesquiera otros sustituyentes R20, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos seleccionados de entre la serie que consiste en R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)S(O)₂- representan sustituyentes R20, que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo-(C₁-C₆) que representa R7 además de cualesquiera otros sustituyentes R20, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R21 iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2 que representan R7, es independientemente uno de otro 1, 2, 3 ó 4, en otra realización, es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos R24 que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2 que representan R7 además de cualesquiera otros sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2 que representan R7, además de cualesquiera otros sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos seleccionados de entre la serie que consiste en R34-OC(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂- que representan sustituyentes R21, que están opcionalmente presentes en grupos cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2 que representan R7, además de cualesquiera otros sustituyentes R21, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R22 iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en grupos fenilo y Het1 que representan R7, es independientemente uno de otro 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una

realización, el número de grupos seleccionados de la serie que consiste en R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂ que representan sustituyentes R22, que están opcionalmente presentes en los grupos fenilo y Het1 que representan R7, además de cualesquiera otros sustituyentes R22, es 1 ó 2, en otra realización, es 1, en otra realización es 0.

- 5 En una realización de la invención, R8 se selecciona en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₃), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R8 es hidrógeno.

- 10 En una realización de la invención, R9 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)- y Het1-alquil-(C₁-C₄)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), y en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄).

- 15 En una realización de la invención, R10 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)- y Het1-alquil-(C₁-C₄)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)- y Het1-alquil-(C₁-C₄)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), y en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄).

- 25 En una realización de la invención, R20 se selecciona entre la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)- y R34-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)- y R34-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en HO-, HO-S(O)₂-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en HO- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en R24, HO- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en R24 y HO-, y en otra realización R20 es HO-, y en otra realización R20 es R24, en donde en caso de que esté presente más de un sustituyente R20, los sustituyentes R20 son, independientemente uno de otro, como se definió en cualquiera de estas realizaciones.

60

En una realización de la invención, R21 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R34-O-C(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)- y R34-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O- y R31-N(R32)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O- y R31-N(R32)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R34-O-C(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R34-O-C(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O- y (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, oxo y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO- y oxo, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, HO-S(O)₂-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, HO-S(O)₂-O- y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO- Y (HO)₂P(O)-O-, en otra realización, de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), flúor y HO-, en donde en el caso de que esté presente más de un sustituyente R21, los sustituyentes R21 son independientemente uno de otro, como se definió en cualquiera de estas realizaciones. En una realización, los sustituyentes R21 que están unidos a un átomo de nitrógeno del anillo, como puede ocurrir en el caso del grupo Het2 o el anillo que puede estar formado por R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se seleccionan entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)- y R24, en donde R24 está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄).

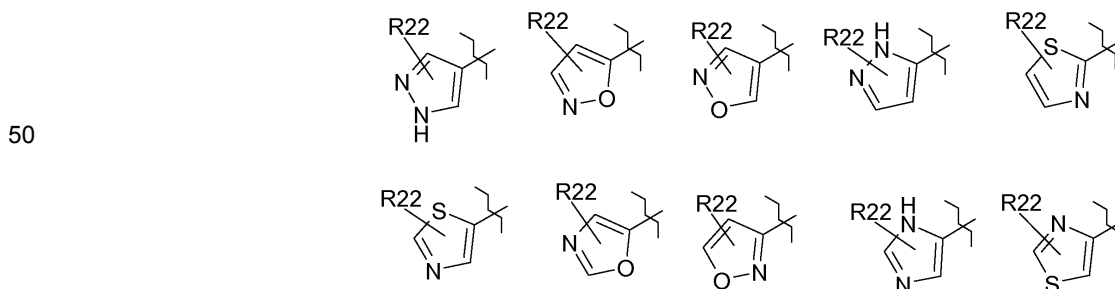
En una realización de la invención, R22 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, R33-O-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, NC-, R31-N(R32)-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, NC- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, NC- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R31-N(R32)-, NC- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, R33-O-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, NC-, R33-C(O)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, NC-, R33-C(O)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R31-N(R32)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, (HO)₂P(O)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₆)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₆)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), en donde en caso de que esté presente más de un sustituyente R22, los sustituyentes R22 son independientemente uno de otro como se

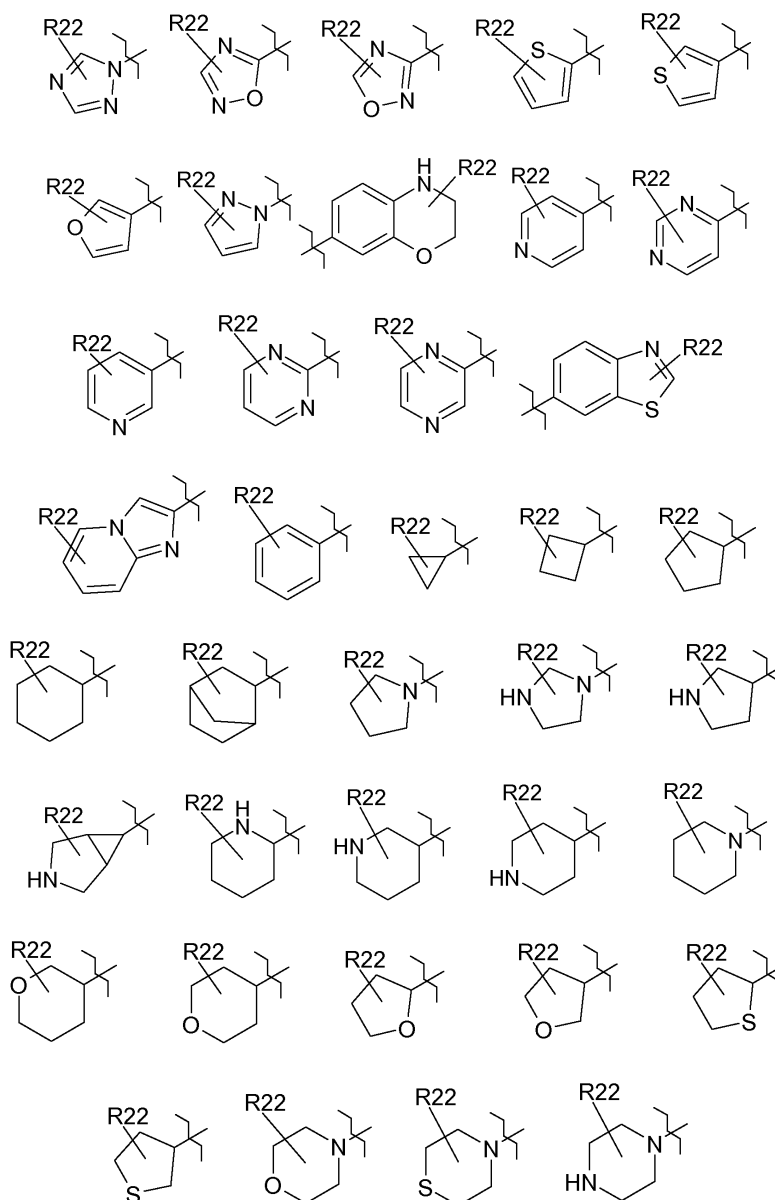
definió en cualesquiera de estas realizaciones. En una realización, los sustituyentes R22 que están unidos a un átomo de nitrógeno del anillo, como puede ocurrir en el caso del grupo Het1 y R24, se seleccionan entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)- y cicloalquilo(C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄).

5 El grupo R24 monocíclico o bicíclico puede ser de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización de la invención, un grupo R24 monocíclico es de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, y un grupo R24 bicíclico es de 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización de la invención, R24 es un anillo monocíclico, en otra realización un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización un anillo monocíclico de 3 miembros a 6 miembros, en otra realización un anillo monocíclico de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un anillo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización un anillo bicíclico, en otra realización un anillo bicíclico de 6 miembros a 10 miembros, en otra realización un anillo bicíclico de 7 miembros a 10 miembros, en otra realización un anillo bicíclico de 7 miembros a 9 miembros. Los dos ciclos en un grupo R24 bicíclico se pueden condensar o forman un biciclo puenteado o un espirociclo. El anillo R24 monocíclico o bicíclico puede estar saturado, es decir, no contiene dobles enlaces dentro del sistema de anillo, o puede ser parcialmente insaturado, es decir, contener uno o más dobles enlaces dentro del sistema de anillo, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, o uno, dos o tres dobles enlaces, o uno o dos dobles enlaces, o un doble enlace, pero no es completamente aromático, es decir, no contiene un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados en el caso de un monociclo o de diez electrones pi deslocalizados en el caso de un biciclo, o puede ser aromático. El número de dobles enlaces que pueden estar presentes en un anillo depende del tipo del sistema de anillo y del tamaño del anillo. Anillos R24 parcialmente insaturados incluyen también sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los dos ciclos es aromático y el otro no es aromático. En una realización, R24 es un anillo saturado o aromático, en otra realización un anillo saturado, en otra realización un anillo aromático.


25 El anillo R24 puede ser carbocíclico, es decir, contiene 0 (cero) heteroátomos del anillo, o heterocíclico, es decir, contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo iguales o diferentes. En una realización, el número de heteroátomos en el anillo que están presentes en R24 es 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1. En una realización de la invención, R24 es, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, un anillo carbocíclico, y en otra realización es un anillo heterocíclico. En un anillo R24 bicíclico, heteroátomos en el anillo pueden estar presentes en uno de los dos anillos o en ambos anillos en cualesquiera posiciones adecuadas. En anillos bicíclicos puenteados y condensados, los átomos de nitrógeno en el anillo también pueden estar presentes en las posiciones de cabeza de puente y las posiciones de condensación. En una realización de la invención, un anillo R24 de 3 miembros es un anillo carbocíclico, específicamente un anillo de ciclopropano, es decir, en este caso, el grupo R24 es un grupo ciclopropilo. En una realización, los heteroátomos en el anillo que están presentes en R24 se seleccionan entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consta en nitrógeno y azufre, y en otra realización son átomos de nitrógeno. R24 puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo y cualquier átomo de nitrógeno de anillo que tiene una posición de unión libre. En un grupo R24 bicíclico el átomo de anillo a través del cual está unido R24 puede estar presente en un anillo saturado, un anillo parcialmente insaturado o un anillo aromático. En una realización de la invención, R24 está unido en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

Tipos de grupos cíclicos que están comprendidos por la definición de R24, son grupos cicloalquilo, grupos bicicloalquilo, grupos fenilo, grupos naftilo incluyendo los grupos naftalen-1-ilo y grupos naftalen-2-ilo, grupos naftilo parcialmente hidrogenados tales como grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, grupos heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos aromáticos tales como el grupo Het1, por ejemplo, y grupos heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos saturados y parcialmente insaturados tales como el grupo Het2. Las explicaciones dadas arriba y más adelante con respecto a tales grupos se aplican correspondientemente a los grupos que representan R24, así como las explicaciones dadas anteriormente con respecto a los grupos heterocíclicos en general. Ejemplos de grupos, a partir de uno cualquiera o más de los que el grupo R24 se selecciona en una forma de realización de la invención, son los grupos de las siguientes fórmulas,





5

10 en donde la línea cruzada con el símbolo  representa el enlace libre a través de la cual está unido el grupo. El enlace se origina en el sustituyente R22 que se representa en estas fórmulas, que no se dirige a un átomo específico, indica que estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes, es decir, están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes, y que los sustituyentes R22 pueden estar presentes en cualquier posición.

15 En una realización de la invención, el número de sustituyentes R22 iguales o diferentes que están opcionalmente presentes en el grupo R24, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos oxo que representan sustituyentes R22, que están opcionalmente presentes en R24 además de cualesquiera otros sustituyentes R22, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0. En una realización, el número de grupos seleccionados de entre la serie que consiste en R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂- representa sustituyentes R22, que están opcionalmente presentes en R24 además de cualesquiera otros sustituyentes R22, es 1 ó 2, en otra realización es 1, en otra realización es 0.

25 En una realización de la invención, R30 en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₃), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₂), y en otra realización R30 es metilo.

En una realización de la invención, R31 y R32 en cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, e independientemente uno de otro, se seleccionan de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, o los grupos R31 y R32, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo de 4 miembros a 7 miembros, monocíclico saturado que, además del átomo de nitrógeno que porta R31 y R32, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄). En otra realización, R31 y R32, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, e independientemente uno de otro, se seleccionan de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo.

El heterociclo monocíclico que puede estar formado por los grupos R31 y R32, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, heterociclo que está así unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización de la invención, el heterociclo formado por los grupos R31 y R32, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización es de 6 miembros. En una realización, el heteroátomo de anillo adicional, que está opcionalmente presente en un heterociclo formado por los grupos R31 y R32, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, se selecciona entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno, y en otra realización es un átomo de oxígeno. En una realización de la invención, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄), que puede estar presente en un anillo formado por los grupos R31 y R32, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización es 0. En una realización de la invención, los sustituyentes que pueden estar presentes en un anillo formado por los grupos R31 y R32 junto con el átomo de nitrógeno que los porta, son sustituyentes flúor, y en otra realización son sustituyentes alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo sustituyentes metilo, y en otra realización son sustituyentes en un anillo unido a un átomo de nitrógeno del anillo seleccionado de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄). Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno o más de los cuales se seleccionan los grupos heterocíclicos formados por los grupos R31 y R32 junto con el átomo de nitrógeno que los porta en una realización de la invención, es azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo y 4-metilpiperazín-1-ilo.

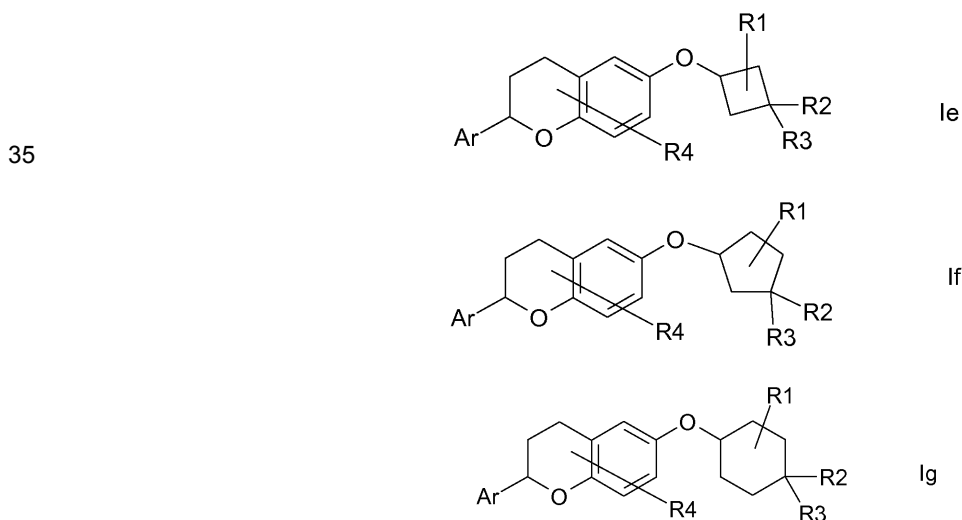
En una realización de la invención, R33, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₃), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₂), y en otra realización R33 es metilo.

En una realización de la invención, R34, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₃), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₃), y en otra realización R34 es hidrógeno.

En una realización de la invención, el grupo Het1 aromático, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, es un heterociclo de 5 miembros que comprende un heteroátomo de anillo que se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y un heteroátomo de anillo adicional que es un átomo de nitrógeno del anillo, o es un heterociclo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno del anillo, en otra realización Het1 se selecciona entre la serie que consiste en los heterociclos aromáticos pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridina, pirimidina y pirazina, en otra realización de la serie que consiste en pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridina y pirimidina, en otra realización de la serie que consiste en pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol y piridina, en otra realización de la serie que consiste en pirazol, isoxazol, tiazol y piridina, en otra realización de la serie que consiste en pirazol, isoxazol y piridina, en otra realización de la serie que consiste en pirazol, isoxazol y tiazol, que están todos no sustituidos o sustituidos como se indica. En una realización, el grupo Het1 está unido a través de un átomo de carbono del anillo. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het1, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, en otra realización es 0. En caso de que un determinado grupo Het1 esté opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O- y ninguna otra sustitución se especifique para este grupo Het1, en una realización tal grupo Het1 está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno y alquilo-(C₁-C₄), y, en otra realización, un sustituyente en un grupo Het1 de este tipo, el cual está unido a un átomo de anillo de nitrógeno, tal como en un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄).

El grupo heterocíclico Het2 puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización de la invención, un grupo monocíclico Het2 es de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, y un grupo bicíclico Het2 es de 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización de la invención, Het2, en cualquiera de sus apariciones, independientemente de otras apariciones, es un anillo monocíclico, en otra realización un anillo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización un anillo monocíclico de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un anillo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización un anillo bicíclico, en otra realización un anillo bicíclico de 6 miembros a 10 miembros, en otra realización un anillo bicíclico de 7 miembros a 10 miembros, en otra realización un anillo bicíclico de 7 miembros a 9 miembros. Los dos ciclos en un grupo bicíclico Het2 se pueden condensar o forman un biciclo puenteado o un espirociclo. En una realización, el grupo Het2 está saturado o contiene un doble enlace dentro del anillo, en otra realización está saturado. En una realización, el heteroátomo de anillo adicional, que está opcionalmente presente en un grupo Het2 se selecciona entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización es un átomo de nitrógeno, y en otra realización es un átomo de oxígeno. Het2 puede estar unido mediante cualquier átomo de carbono del anillo y cualquier átomo de nitrógeno del anillo que tiene una posición de unión libre. En una realización de la invención, Het2 está unido en cualquiera de sus apariciones, independientemente de sus otras apariciones, a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos, a partir de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het2, en una realización de la invención, son oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, que en una realización están unidos a través de un átomo de carbono del anillo y, por ejemplo, son los residuos de oxetan-3-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo y 3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilo.

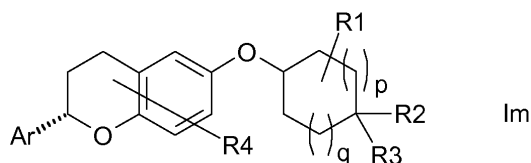
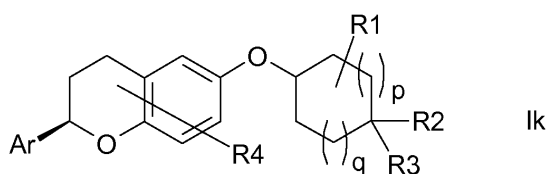
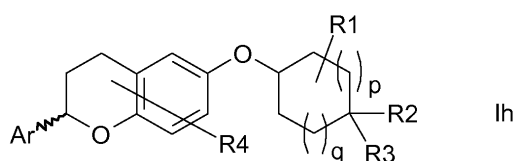
Si uno o ambos de los números p y q es 0 (cero), una o ambas de las esquinas entre paréntesis del anillo de cicloalcano representado en la fórmula I no están presentes, y el átomo de carbono del anillo que porta los grupos R2 y R3 está unido a través de un enlace sencillo a uno o ambos de los carbonos del anillo que están adyacentes al átomo que porta el átomo de oxígeno que enlaza el anillo de cicloalcano al anillo de cromano. En una realización de la invención, uno de los números p y q, por ejemplo p, se selecciona entre la serie que consiste en 0 y 1, y el otro de los números p y q, por ejemplo q, es 0. En otra realización, ambos de los números p y q son 0, y los respectivos compuestos son compuestos de la fórmula Ie. En otra realización de la invención, uno de los números p y q es 0 y el otro es 1, y los respectivos compuestos son compuestos de la fórmula If. En otra realización de la invención, ambos de los números p y q son 1, y los respectivos compuestos son compuestos de la fórmula Ig. Los grupos Ar y R1 a R4 en los compuestos de las fórmulas Ie, If y Ig se definen como en los compuestos de la fórmula I.



En una realización de la invención, los sustituyentes en un grupo fenilo en cualquier aparición en un compuesto de la fórmula I, independientemente de cualesquiera otras apariciones, se seleccionan entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), a menos que especifique lo contrario. En una realización, el número de sustituyentes en un grupo fenilo es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, en otra realización es 0, a menos que se especifique lo contrario.

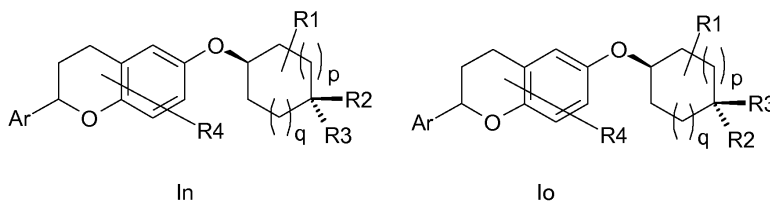
En una realización de la invención, el átomo de carbono quiral en la posición 2 del anillo de cromano en un compuesto de la fórmula I está presente, o está esencialmente presente, por ejemplo, con una relación molar de los dos estereoisómeros de 98:2, o 99:1, o mayor, en configuración uniforme, ya sea en la configuración R o en la

configuración S, tal como se indica por la cuña ondulada en el compuesto de la fórmula lh. En otra realización de la invención, el átomo de carbono quiral en la posición 2 del anillo de cromano en un compuesto de la fórmula I está presente, o está esencialmente presente, por ejemplo, con una relación molar de los dos estereoisómeros de 98:2, o 99:1, o mayor, en la configuración representada en la fórmula lk, es decir, en el compuesto respectivo de la fórmula I el grupo Ar se encuentra por encima del plano que puede suponerse que está formado por el anillo de cromano dispuesto tal como se representa en la fórmula lk, configuración que está en la configuración R en el caso de que todos los grupos R4 sean hidrógeno. En otra realización de la invención, el átomo de carbono quiral en la posición 2 del anillo de cromano en un compuesto de la fórmula I está presente, o está esencialmente presente, por ejemplo, con una relación molar de los dos estereoisómeros de 98:2, o 99:1, o mayor, en la configuración representada en la fórmula lm, es decir, en el compuesto respectivo de la fórmula I el grupo Ar se encuentra por debajo del plano que puede suponerse que está formado por el anillo de cromano dispuesto tal como se representa en la fórmula lm, configuración que es la configuración S en el caso de que todos los grupos R4 sean hidrógeno.



Los grupos Ar, R1 a R4 y los números p y q en los compuestos de las fórmulas lh, lk y lm se definen como en los compuestos de la fórmula I.

20 En una realización de la invención, el grupo R2 y el átomo de oxígeno, que une el anillo de cicloalcano representado en la fórmula I al anillo de cromano, están en posición cis uno con respecto al otro, es decir, se encuentran situados en el mismo lado del plano, por ejemplo por encima del plano, que puede suponerse que está formado por el anillo de cicloalcano dispuesto tal como se representa en la fórmula ln, y los respectivos compuestos son compuestos de la fórmula ln. En otra realización de la invención, el grupo R2 y el átomo de oxígeno, que une el anillo de cicloalcano representado en la fórmula I al anillo de cromano, están en posición trans uno con respecto al otro, es decir, se encuentran en lados opuestos del plano que puede suponerse que está formado por el anillo de cicloalcano dispuesto tal como se representa en la fórmula lo, y los respectivos compuestos son compuestos de la fórmula lo.



30 Un objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en la que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, residuos, sustituyentes, números y configuraciones estereoquímicas se definen como en cualquiera de las realizaciones especificadas o definiciones de los elementos, o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en esta memoria como ejemplos de elementos, en donde todas las combinaciones de una o más definiciones de compuestos o elementos y/o realizaciones específicas y/o significados específicos de los elementos son un objeto de la presente invención. También con respecto a todos estos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables son un objeto de la presente invención.

Como un ejemplo de compuestos de la invención, los cuales, con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones específicas de la invención o definiciones de tales elementos, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;

- 5 R0 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O;

R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 10 R2 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R3 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo;

- 15 o los grupos R2 y R3 juntos son oxo;

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

- 20 R5 y R6, independientemente uno de otro, se seleccionan de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2, están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes,

- 25 o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo de 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

- 30 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het1 y Het2, en donde alquilo (C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y fenilo y Het1 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R8 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R9 se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

R10 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

- 35 R20 se selecciona entre la serie que consiste en R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-OC(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

- 40 R21 se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R34-O-C(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

R22 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, R33-O-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, NC-, R33-C(O)- y R31-N(R32)-C(O)-;

- 5 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;
- R30 y R33, independientemente uno de otro, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, fenil-alquil-(C₁-C₄)- y Het1-alquil-(C₁-C₄)-;
- R31 y R32 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, fenil-alquil-(C₁-C₄)- y Het1-alquil (C₁-C₄)-;
- 10 R34 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-;
- 15 Het1 es un heterociclo aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, a menos que se especifique lo contrario;
- Het2 es un heterociclo 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 20 n se selecciona entre la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números n son independientes uno de otro;
- p y q se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en 0 y 1;
- en donde todos los grupos fenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, a menos que se especifique lo contrario;
- 25 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 30 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Como otro ejemplo de este tipo, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde
- Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;
- 35 R0 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-, HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O;
- R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);
- 40 R2 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

ES 2 614 050 T3

R3 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo;

o los grupos R2 y R3 juntos son oxo;

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

R5 y R6, independientemente uno de otro, se seleccionan de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2, están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes,

10

o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo de 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

- 15 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde alquilo (C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

R8 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R9 se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

- 20 R10 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

R20 se selecciona entre la serie que consiste en R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

- 25 R21 se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, R34-O-C(O)-alquil-(C₁-C₄)-, R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

R22 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, NC-, R33-C(O)- y R31-N(R32)-C(O)-;

- 30 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

- 35 R30 y R33, independientemente uno de otro, se seleccionan de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-;

R31 y R32 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-;

R34 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-;

- 40 Het2 es un heterociclo 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

p y q se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en 0 y 1;

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

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

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

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

Como otro ejemplo de este tipo, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde

- 15 Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;

R0 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-O-;

R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 20 R2 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R3 es hidrógeno;

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

- 25 uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2, están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes,

- 30 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde alquilo (C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

R8 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);

- 35 R20 se selecciona entre la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

R21 se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

R22 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

5 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R33 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆);

10 R31 y R32 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-;

Het2 es un heterociclo 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

p y q son 1;

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

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

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

Como otro ejemplo de este tipo, se pueden mencionar compuestos de la fórmula I, en donde

25 Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;

R0 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆) y alquil (C₁-C₆)-O-;

R1 es hidrógeno;

R2 es R5-N(R6)-C(O)-;

R3 es hidrógeno;

30 R4 es hidrógeno;

uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2, están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes,

35 R20 se selecciona entre la serie que consiste en R24, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

R21 se selecciona entre la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, R31-N(R32)-alquil-(C₁-C₄)-, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

5 R22 se selecciona entre la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

10 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático y comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R33 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆);

R31 y R32 se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆);

15 Het2 es un heterociclo 4 miembros a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

p y q son 1;

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

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

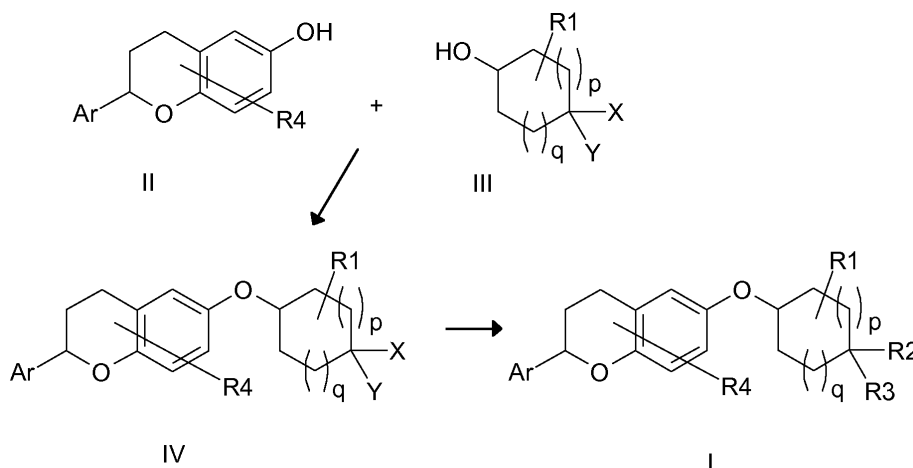
25 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Un objeto de la invención es también un compuesto de la fórmula I que se selecciona de cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en esta memoria, o es cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en esta memoria, con independencia de que los mismos se describan como un compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, así como cualquiera de las sales específicas y formas estereoisoméricas descritas en esta memoria. Por ejemplo, un objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

35 trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina,
N-(isoxazol-5-ilmetil)-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexancarboxamida,
2-amino-N-[trans-4-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida,
4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-ilmetil)-ciclohexilamina,
(S)-N-[trans-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]pirrolidina-2-carboxamida,
40 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido trans-4-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexancarboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexancarboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido cis-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexancarboxílico,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido cis-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexancarboxílico,
mono-éster-(2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etilico) del ácido fosfórico y
45 mono-éster-(2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etilico) del ácido fosfórico, sal disódica

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

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, que se describen a continuación y mediante los cuales se pueden obtener los compuestos de la fórmula I y los compuestos intermedios que se producen en el curso de su síntesis. Por ejemplo, uno de tales procedimientos se refiere a la síntesis de compuestos de la fórmula I a partir de croman-6-oles de la fórmula II y cicloalcanoles de la fórmula III, e incluye la formación del enlace éter entre el anillo de cicloalcano y el anillo de cromano para dar compuestos de la fórmula IV y, dependiendo del significado de los grupos X e Y en el compuesto de la fórmula III y los grupos R2 y R3 en el compuesto final de la fórmula I, la subsiguiente conversión de los grupos X e Y en los grupos R2 y R3 y/u otras conversiones de grupos.

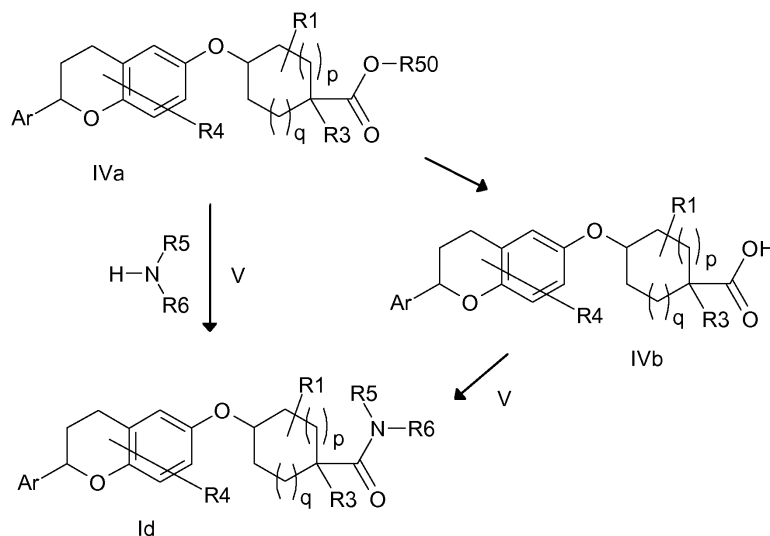


Los grupos Ar, R1 y R4 y los números p y q en los compuestos de las fórmulas II, III y IV se definen como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se convierte en el grupo final. Uno o ambos de los grupos X e Y en los compuestos de las fórmulas III y IV pueden ser los grupos R2 y R3 que están presentes en el compuesto final de la fórmula I y, por lo tanto, en determinados casos el compuesto de la fórmula IV, ya sea el compuesto de la fórmula I, o uno o ambos de los grupos X e Y pueden ser formas protegidas o grupos precursores de los grupos R2 y R3 o grupos de partida para la formación de los grupos R2 y R3. Por ejemplo, en el caso de que los grupos R2 y R3 en el compuesto de la fórmula I no interfieran con la formación del enlace éter, tal como en el caso de que R2 sea hidrógeno o alquilo que puede estar no sustituido o sustituido con sustituyentes indiferentes, por ejemplo, y/o R3 es hidrógeno, o alquilo que puede estar no sustituido o sustituido con sustituyentes indiferentes, los grupos X e Y en el compuesto de la fórmula III pueden tener ya el significado de los respectivos grupos R2 y R3. Para la síntesis de compuestos de la fórmula I, en la que R2 es HO-, alquil-O-, alquil-C(O)-O-, fenil-C(O)-O- o Het1-C(O)-O- y R3 es hidrógeno o alquilo, o R2 y R3 juntos son oxo, se pueden emplear compuestos de la fórmula III en la que X es un grupo hidroxilo protegido e Y es hidrógeno o alquilo, o X e Y juntos son un grupo oxo protegido, y los compuestos obtenidos de la fórmula IV se desprotegen y se someten a una diversidad de reacciones adicionales. Del mismo modo, para la síntesis de compuestos de la fórmula I en la que R2 es R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)- o R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-, se puede emplear compuestos de la fórmula III en la que X es un grupo amino protegido e Y es hidrógeno o alquilo, y los compuestos obtenidos de la fórmula IV se desprotegen y someten a una diversidad de reacciones adicionales. Para la síntesis de compuestos de la fórmula I, en la que R2 es un grupo amida R5-N(R6)-C(O)-, se pueden emplear compuestos de la fórmula III en la que X es un grupo éster tal como alquil-O-C(O)- e Y es hidrógeno o alquilo, y los compuestos obtenidos de la fórmula IV ya sea directamente o a través de los respectivos ácidos carboxílicos se convierten en los compuestos de amida de la fórmula I. Se dan más detalles sobre este tipo de estrategias de síntesis a continuación y en los ejemplos. Una amplia gama de cicloalcanoles de partida adecuados de la fórmula III están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con, o análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, tal como se aplica igualmente a los otros compuestos de partida empleados en las síntesis de los compuestos de la fórmula I.

La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III, es decir, la formación del enlace éter, se realiza convenientemente por medio de la reacción de Mitsunobu bien conocida, en presencia de una fosfina terciaria tal como una triarilfosfina tal como trifenilfosfina o una trialquilfosfina tal como tributilfosfina, y un derivado de ácido azodicarboxílico tal como un diéster de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o una diamida de ácido azodicarboxílico tal como dipiperidida del ácido azodicarboxílico (ADDP). La reacción de Mitsunobu, que procede con inversión de la configuración en el átomo de carbono en el compuesto de la fórmula III que porta el grupo hidroxilo representado en la fórmula III, se lleva a cabo en condiciones anhidras en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo tal como benceno y tolueno, un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o cloroformo, un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano, un nitrilo tal como acetonitrilo, o una amida tal como dimetilformamida (DMF), generalmente a temperaturas de aproximadamente -50°C a aproximadamente 100°C, en particular, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. Más detalles se encuentran en los diversos artículos de la bibliografía acerca de la reacción de Mitsunobu,

tales como los artículos de revisión por O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981): 1-28; D.L. Hughes, *Organic Reactions* 42 (1992): 335-656; K.C. Kumara Swamy et al., *Chemical Reviews* 109 (2009): 2551-2651.

Como un ejemplo de la síntesis de los tipos de compuestos de la fórmula I a partir de compuestos de las fórmulas II y III a través de los compuestos de la fórmula IV mencionado anteriormente, en el siguiente esquema se ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula Id, es decir, compuestos de la fórmula I, en la que R2 es R5-N(R6)-C(O)-.

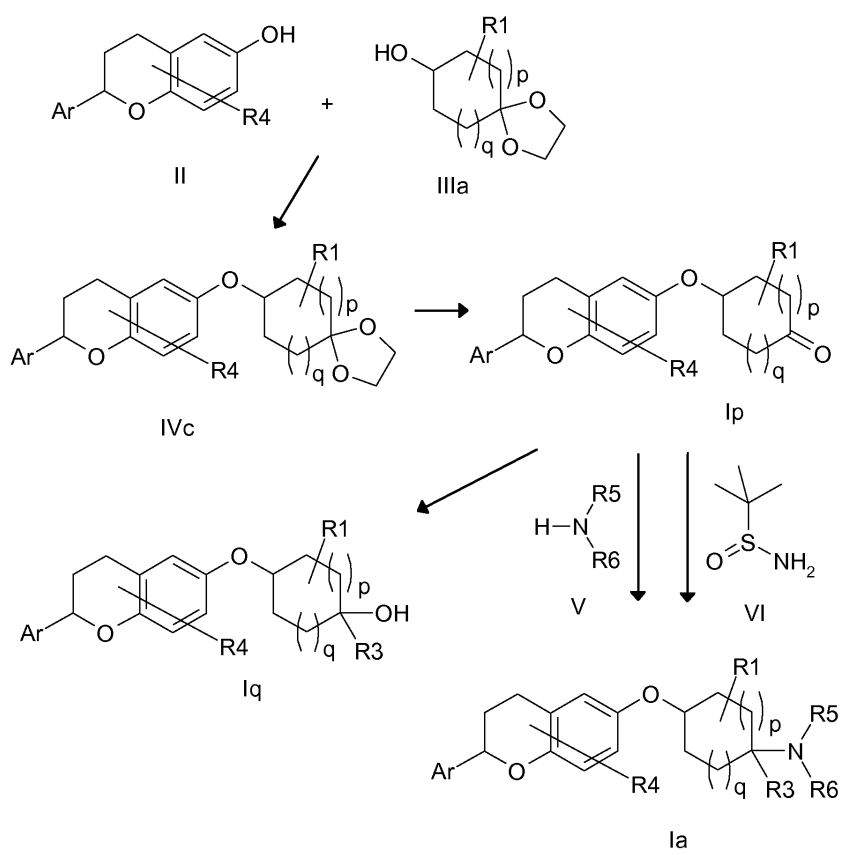


Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula III en la que X es un grupo éster, se pueden hacer reaccionar con compuestos de la fórmula II para dar compuestos de la fórmula IV tales como los compuestos de la fórmula IVa en la que R50 es alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo. Los compuestos de la fórmula IVa, en particular compuestos de la fórmula IVa en la que R50 es alquilo-(C₁-C₂), se pueden hacer reaccionar con aminas de la fórmula V bajo condiciones estándares para la aminólisis de ésteres, por ejemplo en un disolvente tal como un hidrocarburo tal como tolueno, un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o clorobenceno o un éter como THF, dioxano o 1,2-dimetoxietano (DME) a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, para dar compuestos de la fórmula Id. Compuestos de la fórmula IVa también se pueden transformar en compuestos de la fórmula Id de manera conveniente mediante la conversión primero del compuesto de la fórmula IVa en el respectivo ácido carboxílico de la fórmula IVb, o una sal del mismo, y haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula IVb o su sal con una amina de la fórmula V bajo condiciones estándares para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos. Los grupos Ar, R1, R3, R4, R5 y R6 y los números p y q en los compuestos de la fórmulas IVa, IVb y V se definen como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se convierte en el grupo final.

Los compuestos de la fórmula IVa se pueden convertir en compuestos de la fórmula IVb por tratamiento con un ácido o una base, por ejemplo por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente tal como un éter tal como THF, dioxano o DME o un alcohol tal como metanol o etanol, o una mezcla de disolventes, en particular un disolvente acuoso o una mezcla de disolventes, o por tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, un éter o un alcohol, en particular en el caso de un éster de terc-butilo, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, seguido de procedimientos de tratamiento estándares tales como una acidificación en caso de que el éster de la fórmula IVa sea hidrolizado en presencia de una base y se haya de preparar un ácido carboxílico libre de la fórmula IVb, en el que las condiciones detalladas dependen de las particularidades del caso específico, como es habitual, y se eligen fácilmente por una persona experta en la técnica. Para la reacción con el compuesto de la fórmula V, el grupo de ácido carboxílico HO-C(O)- en el compuesto de la fórmula IVb se activa generalmente in situ por medio de un reactivo de acoplamiento de amida habitual o se convierte en un derivado de ácido carboxílico reactivo que se puede preparar in situ o aislado. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula IVb se puede convertir en un haluro de ácido, p. ej., por tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, o se puede tratar con un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. Reactivos de acoplamiento habituales que se pueden emplear son anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiázoles tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas tales como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento a base de uronio tales 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)metilnamino)-

N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), y reactivos de acoplamiento basados en fosfonio tales como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP). La reacción del compuesto activado de la fórmula IVb o un derivado reactivo del compuesto de la fórmula IVb se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo tal como tolueno, un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, un éter tal como THF, dioxano o DME, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como DMF o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C, en particular a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. Favorablemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como una amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio.

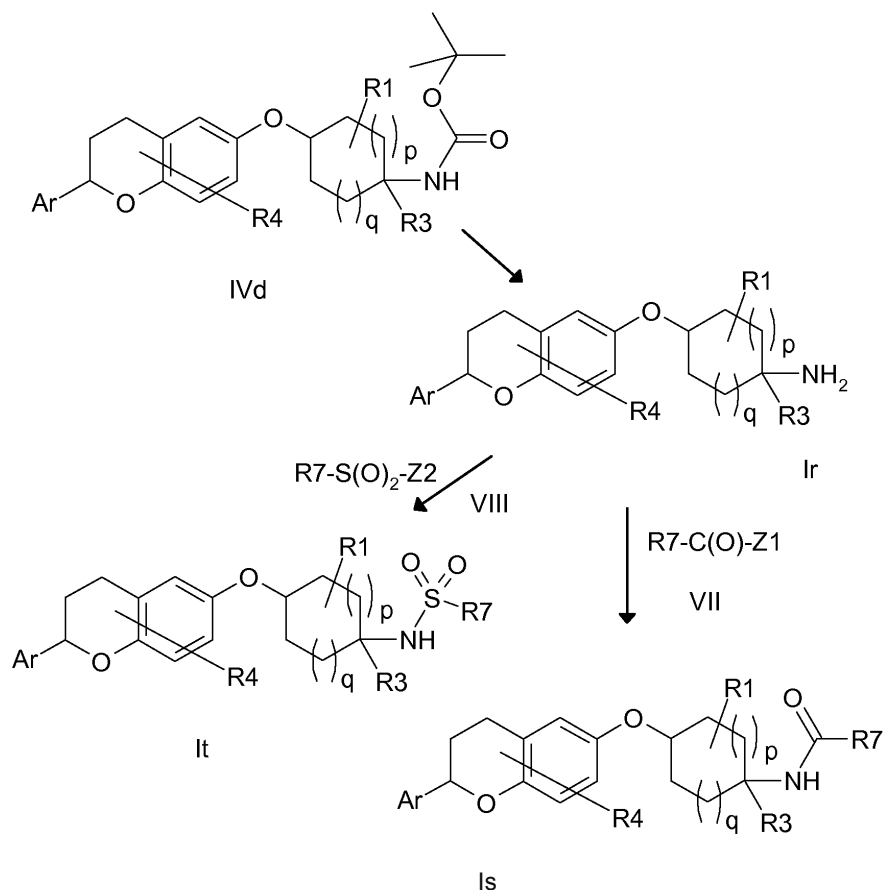
Como otro ejemplo, en el siguiente esquema se ilustra la síntesis de compuestos de la fórmula I en la que R2 y R3 juntos son oxo, es decir, compuestos de la fórmula Ip, y su uso en la síntesis de compuestos adicionales de la fórmula I.



Los compuestos de la fórmula II se pueden hacer reaccionar con compuestos de la fórmula III en la que los grupos X e Y juntos son un grupo 1,2-etilendioxi divalente (-O-CH₂-CH₂-O-), es decir, 1,4-dioxaspirocicloalcanoles de la fórmula IIIa, que son una forma protegida de las hidroxycicloalcanonas respectivas en las que el grupo oxo se cetaliza con etilenglicol. Los compuestos de la fórmula IVc obtenidos se pueden desproteger en condiciones estándares, por ejemplo por tratamiento con ácido clorhídrico a temperaturas de aproximadamente 20°C de aproximadamente 30°C, para dar las respectivas cetonas, es decir, los compuestos de la fórmula Ip, que ya son compuestos finales de la fórmula I. Los compuestos de la fórmula Ip pueden ser fácilmente transformados en compuestos adicionales de la fórmula I bajo condiciones estándares. Por ejemplo, se pueden convertir en compuestos de la fórmula I en la que R2 es HO-, es decir, compuestos de la fórmula Iq, por reducción con un agente reductor de hidruro complejo tal como borohidruro de sodio para dar compuestos de la fórmula Iq en la que R3 es hidrógeno, o por tratamiento con un reactivo de Grignard para dar compuestos de la fórmula Iq en la que R3 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido. Los compuestos de la fórmula Ip también pueden hacerse reaccionar con aminas de la fórmula V, en particular, aminas en las que al menos uno de los grupos R5 y R6 es diferente de hidrógeno, en una reacción de aminación reductora, por ejemplo, con un borohidruro complejo como agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, para dar compuestos de la fórmula I en la que R2 es el grupo R5-N(R6)-, es decir, compuestos de la fórmula Ia, y R3 es hidrógeno. Por reacción con terc-butilsulfonamida de la fórmula VI y, posteriormente, con un reactivo de Grignard, los compuestos de la fórmula Ip

5 pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula Ia en la que R3 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido y R5 y R6 son hidrógeno, compuestos que pueden modificarse adicionalmente en el átomo de nitrógeno, por ejemplo alquilarse en una reacción de aminación reductora, o acilarse o sulfonilarse, en condiciones estándares. Los grupos Ar, R1 y R4 y los números de p y q en los compuestos de las fórmulas IIIa y IVc se definen como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en el grupo final.

Como otro ejemplo, en el siguiente esquema se ilustra la conversión de compuestos de la fórmula IV, en la que el grupo X es un grupo amino protegido y el grupo Y es el grupo R3, por ejemplo hidrógeno, en compuestos de la fórmula I.



10 Los compuestos de la fórmula IVd, que se pueden obtener a partir de compuestos de la fórmula II y aminocicloalcanoles fácilmente disponibles de la fórmula III que están protegidos en el átomo de nitrógeno por un grupo terc-butiloxi (Boc), se pueden desproteger por tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético, a

15 temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C para dar compuestos de la fórmula Ir, que ya son compuestos finales de la fórmula I. Los compuestos de la fórmula Ir pueden ser fácilmente transformados en compuestos adicionales de la fórmula I, por ejemplo acilados con compuestos de la fórmula VII y sulfonilados con compuestos de la fórmula VIII para dar compuestos de la fórmula I en la que R2 es el grupo R7-C(O)-NH- y el grupo R7-S(O)₂-NH-, respectivamente, y R8 es hidrógeno, es decir, compuestos de las fórmulas Is e It. Los compuestos de

20 la fórmula Ir pueden también alquilarse en el grupo amino, por ejemplo en una reacción de aminación reductora, para dar compuestos de la fórmula I en la que el átomo de nitrógeno porta uno o dos grupos alquilo, y estos últimos compuestos que portan un grupo alquilo se acilan con compuestos de la fórmula VII y sulfonilan con compuestos de la fórmula VIII para dar compuestos correspondientes de las fórmulas Is e It, en las que R8 es alquilo. Los grupos Ar, R1, R3, R4 y R7 y los números p y q en los compuestos de las fórmulas IVd, VII y VIII se definen como en los

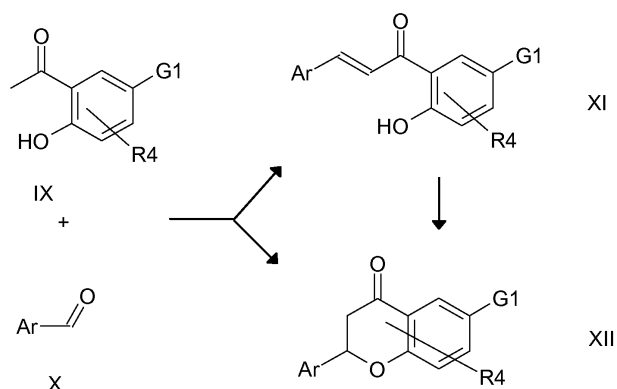
25 compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se convierte en el grupo final. Los grupos Z1 y Z2 en los compuestos de las fórmulas VII y VIII son grupos lábiles nucleófilamente sustituibles, en particular cloro, en este último caso los compuestos de las fórmulas VII y VIII son cloruros de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido sulfónico. Los grupos Z1 y Z2 también puede ser un grupo hidroxilo, en cuyo caso los compuestos de las fórmulas VII

30 y VIII son ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos que generalmente se activan in situ por medio de un reactivo de acoplamiento de amida habitual o se convierten en un reactivo de ácido carboxílico derivado tal como el compuesto en el que Z1 o Z2 es cloro, para la reacción con el compuesto de la fórmula Ir. Las explicaciones sobre los agentes

activantes y condiciones de reacción dadas anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de la fórmula IVb con los compuestos de la fórmula V para dar carboxamidas se aplican correspondientemente a la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII con los compuestos de la fórmula Ir para dar carboxamidas y sulfonamidas.

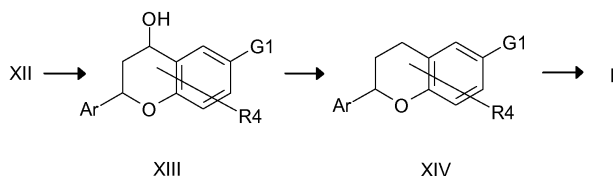
5 Para la obtención de compuestos adicionales de la fórmula I, diversas transformaciones de grupos funcionales se pueden llevar a cabo en condiciones estándares en compuestos de la fórmula I obtenidos como se describe anteriormente, o en compuestos intermedios o compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxilo se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico o un derivado reactivo del mismo de una manera similar a la descrita anteriormente para la reacción de un ácido carboxílico con una amina, para dar un éster de ácido carboxílico. Eterificaciones de grupos hidroxilo se pueden realizar por alquilación con el compuesto de halógeno correspondiente, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente inerte disolvente tal como una amida tal como DMF o NMP o una cetona tal como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. Por reacción con un isocianato, un grupo hidroxilo se puede convertir en un éster de ácido carbámico N-sustituido. Por tratamiento con un agente de halogenación adecuado, un grupo hidroxilo se puede convertir en un haluro. Por tratamiento con trióxido de azufre en presencia de piridina, un grupo hidroxilo se puede convertir en el mono-éster de ácido sulfúrico. Por tratamiento con una fosforoamidita adecuada tal como N,N-diisopropil-fosforamidita de dibencilo, N,N-diisopropilfosforoamidita de dialilo o N,N-diisopropil-fosforoamidita de di-terc-butilo de la fórmula $(\text{isopropil})_2\text{N-P}(\text{O-R55})_2$, en que R55 es bencilo, alilo o terc.-butilo, por ejemplo, en presencia de tetrazol y posterior oxidación, por ejemplo con un perácido tal como ácido 3-cloro-perbenzoico, un grupo hidroxilo se puede convertir en su éster de ácido fosfórico éster dibencílico, éster de ácido fosfórico éster dialílico y éster del ácido fosfórico éster di-terc-butílico, respectivamente, que se puede escindir en el mono-éster de ácido fosfórico del grupo hidroxilo, es decir, el compuesto que contiene el grupo $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-$ unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo, por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio en el caso del éster dibencílico, mediante una sustitución nucleófila catalizada por paladio en el caso del éster dialílico, y por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en el caso del éster di-terc-butílico. Por tratamiento con cloroforniato de clorometilo y posteriormente con dibencilfosfato de plata, un grupo hidroxilo se puede convertir en el éster de ácido carbónico éster dibenciloxifosforiloximetílico, que se puede escindir en el éster de ácido carbónico éster fosfonoximetílico del grupo hidroxilo, es decir, el compuesto que contiene el grupo $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo, por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio (véase el documento WO 2010/039474). Un átomo de halógeno puede ser reemplazado por una diversidad de grupos en una reacción de sustitución que también puede ser una reacción catalizada por un metal de transición. Un grupo amino puede ser modificado bajo condiciones estándares para la alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto de carbonilo, o por acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico tal como un cloruro de ácido o anhídrido. Un grupo éster de ácido carboxílico se puede hidrolizar en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico se puede activar o convertir en un derivado reactivo tal como se indica anteriormente y se puede hacer reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico se puede oxidar con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido $(\text{S}(\text{O}))$ o un resto sulfona $(\text{S}(\text{O})_2)$. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona se pueden reducir a un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Un grupo hidroxilo se puede oxidar a un grupo oxo por medio de clorocromato de piridinio o el reactivo de peryodinano de Dess-Martin, por ejemplo. Todas estas reacciones en la preparación de los compuestos de la fórmula I son conocidos per se y se pueden llevar a cabo de una manera familiar para un experto en la técnica de acuerdo con, o análogamente a los procedimientos que se describen en la bibliografía estándar, por ejemplo, en Houben-Weyl, *Methods in Organic Chemistry*, Thieme; u *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª. ed. (1999), John Wiley & Sons, y las referencias citadas en el mismo.

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



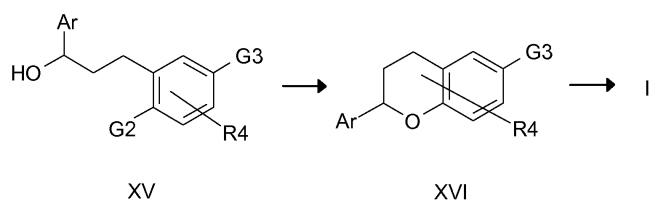
Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas IX, X, XI y XII se definen como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que se convierte posteriormente en el grupo final. El grupo G1 en los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

El grupo oxo en la posición 4 del anillo de los compuestos de la fórmula XII se reduce entonces a un grupo CH₂ para dar los compuestos de la fórmula XIV, favorablemente por pasos a través de los derivados de 4-hidroxi-cromano de la fórmula XIII.



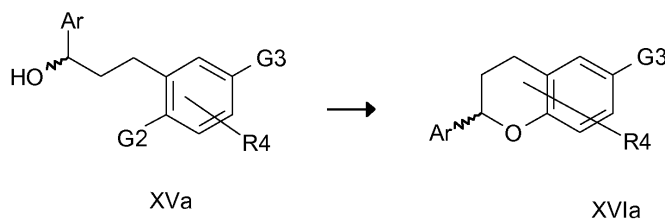
Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XIII y XIV se definen como en los compuestos de la fórmula I, y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se convierte en el grupo final. El grupo G1 en los compuestos de las fórmulas XIII y XIV es un grupo hidroxilo o bromo. La reducción de los compuestos de la fórmula XII a los compuestos de la fórmula XIII se puede llevar a cabo en condiciones estándares para la reducción de una cetona a un alcohol, por ejemplo por medio de un hidruro complejo como agente reductor, o un derivado de borano tal como el complejo de borano-tetrahidrofurano en un disolvente tal como un éter tal como THF o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C. La reducción de los compuestos de la fórmula XIII a los compuestos de la fórmula XIV se puede realizar, por ejemplo, por tratamiento con un agente reductor de silano tal como un trialquilsilano tal como trietilsilano y un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C. En caso de que el grupo G1 en el compuesto de la fórmula XIII y sus compuestos precursores sea un grupo hidroxilo, el compuesto obtenido de la fórmula XIV es ya un compuesto de la fórmula II. En caso de que el grupo G1 en el compuesto obtenido de la fórmula XIV sea bromo, se puede convertir en un grupo hidroxilo por metalación del compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de organolitio tal como butil-litio y tratamiento con un borato de trialquilo tal como borato de triisopropilo en un disolvente tal como un hidrocarburo tal como heptano o ciclohexano o un éter tal como THF o dioxano a temperaturas de aproximadamente -80°C a aproximadamente 0°C, seguido de escisión oxidativa, por ejemplo por medio de peróxido de hidrógeno en presencia de una base tal como hidróxido de sodio.

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

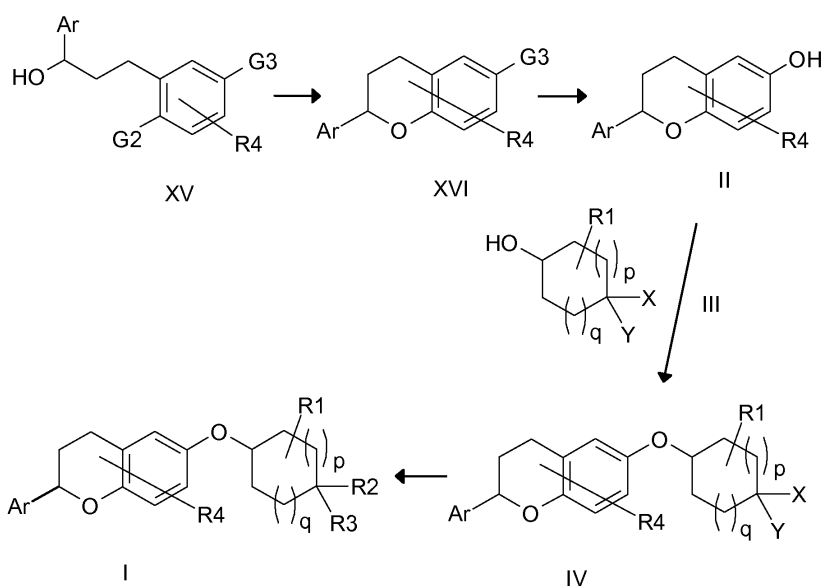


Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XV y XVI se definen como en los compuestos de la fórmula I, y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se convierte en el grupo final. El grupo G2 en los compuestos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

Por ciclación de los compuestos de la fórmula XV también se pueden preparar convenientemente formas estereoisoméricas individuales de los compuestos de las fórmulas XVI y II, y finalmente de los compuestos de la fórmula I, en que el átomo de carbono quiral en la posición 2 del anillo de cromano está presente ya sea en la configuración R o en la configuración S. Para la síntesis de dichos estereoisómeros individuales, que de otra manera se puede obtener, por ejemplo, por resolución cromatográfica en una fase quiral de una mezcla de los estereoisómeros de los compuestos finales de la fórmula I o en cualquier etapa de la síntesis, se emplean las formas estereoisoméricas individuales del benceno sustituido con 3-hidroxipropilo de la fórmula XV, es decir, los compuestos de la fórmula XVa. Dependiendo de la reacción de ciclación y de las condiciones elegidas, la ciclación puede proceder con la retención o inversión de la configuración del átomo de carbono quiral para dar las formas estereoisoméricas individuales de los compuestos de la fórmula XVI, es decir, los compuestos de la fórmula XVIa, que se pueden hacer reaccionar adicionalmente a las formas compuestos estereoisoméricos individuales de las fórmulas II y I. En los compuestos de las fórmulas XVa y XVIa son los grupos Ar, R4, G2 y G3 definidos como en los compuestos de las fórmulas XV y XVI, respectivamente, y el átomo de carbono quiral representado está presente, o está esencialmente presente, ya sea en la configuración R o en la configuración S, tal como se indica por la cuña ondulada.

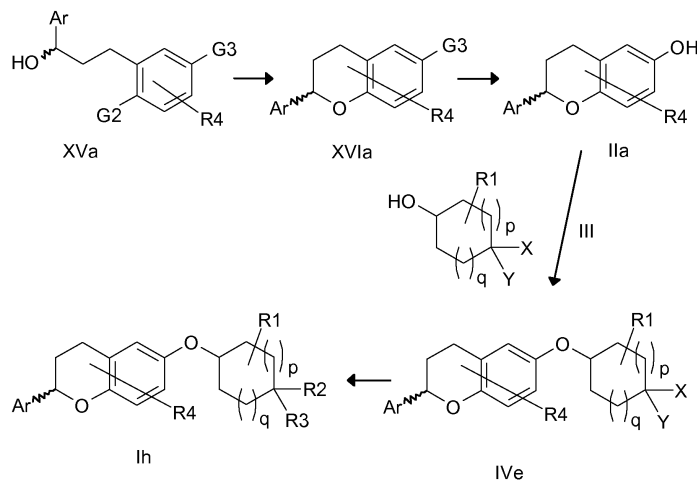


Una realización de la presente invención se refiere, así, a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I,



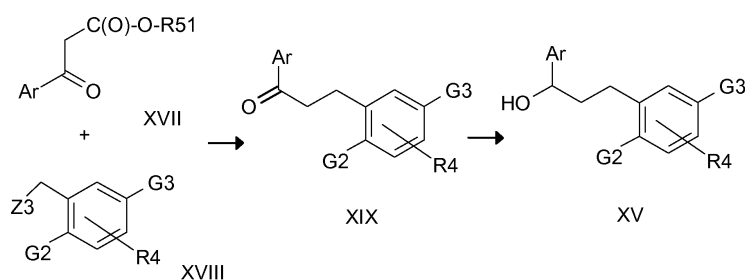
5 que comprende ciclar un compuesto de la fórmula XV en un compuesto de la fórmula XVI, convertir el compuesto de la fórmula XVI en un compuesto de la fórmula II, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IV, y convertir el compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula I.

Otra realización de la presente invención se refiere al procedimiento descrito anteriormente, en el que el átomo de carbono quiral que porta el grupo Ar en los compuestos de las fórmulas II, IV, XV y XVI está presente, o está esencialmente presente en configuración uniforme, ya sea en la configuración R o en la configuración S, es decir, a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I,



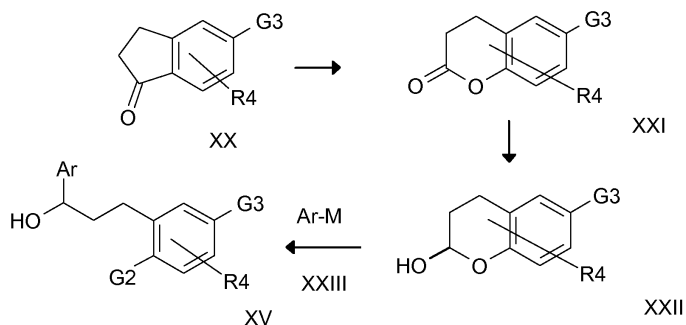
10 que comprende ciclar un compuesto de la fórmula XVa a un compuesto de la fórmula XVIa, convertir el compuesto de la fórmula XVIa en un compuesto de la fórmula IIa, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IIa con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IVe, y convertir el compuesto de la fórmula IVe en un compuesto de la fórmula Ih. En los compuestos de las fórmulas IIa y IVe son los grupos Ar, R1, R4, X e Y y los números p y q definidos como en los compuestos de las fórmulas II y IV, respectivamente.

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



Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XVII, XVIII y XIX se definen como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se convierte en el grupo final. En la preparación de compuestos de la fórmula XV de acuerdo con este proceso, el grupo G2 en los compuestos de las fórmulas XVIII y XIX es, en particular, un grupo lábil nucleófilamente sustituible, por ejemplo flúor, y el grupo G3 en los compuestos de las fórmulas XVIII y XIX, en particular, es bromo. El grupo R51 en los compuestos de la fórmula XVII es alquilo-(C₁-C₄), por ejemplo metilo o etilo. El grupo Z3 en los compuestos de la fórmula XVIII es un grupo lábil nucleófilamente sustituible, por ejemplo cloro o bromo. La reacción de los compuestos de las fórmulas XVII y XVIII para dar los compuestos de la fórmula XIX se realiza en un disolvente inerte tal como un éter tal como THF, dioxano o DME en presencia de una base tal como un alcóxido de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Por tratamiento del éster de ácido 3-oxo-propiónico bencilado obtenido con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente acuoso tal como un éter tal como dioxano o un ácido tal como el ácido acético o una mezcla de disolventes a temperaturas de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C el resto éster se saponifica a continuación y se descarboxila para dar la cetona de la fórmula XIX. Para la reducción del resto cetona en los compuestos de la fórmula XIX a los compuestos de la fórmula XV, pueden emplearse diversos agentes reductores, por ejemplo hidruro metálico complejo tal como borohidruro de sodio o borohidruro de litio en un disolvente tal como un éter o un alcohol. En una reacción de reducción asimétrica, mediante el empleo de un agente reductor quiral, por ejemplo, una forma enantiomérica de un hidruro metálico complejo quiral o un borano quiral tal como un organoborano a base de alfa-pineno tal como B-cloro-diisopinocanfeilborano, que comúnmente se abrevia como (-)-Ipc₂BCl o (-)-DipCl, y (+)-Ipc₂BCl o (+)-DipCl, respectivamente, en un disolvente inerte tal como un éter tal como THF o dioxano a temperaturas de aproximadamente -40°C a aproximadamente 30°C, se pueden obtener convenientemente las formas estereoisoméricas individuales de los compuestos de la fórmula XV, es decir, compuestos de la fórmula XVa, que pueden ciclarse a las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula XVI, es decir, los compuestos de la fórmula XVIa, tal como se describe anteriormente.

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



Los grupos Ar y R4 en los compuestos de las fórmulas XX, XXI, XXII y XXIII se definen como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que es posteriormente convertido en el grupo final. En la preparación de compuestos de la fórmula XV de acuerdo con este procedimiento, el grupo G3 en los compuestos de las fórmulas XX, XXI y XXII es, en particular, un grupo alquil-(C₁-C₄)-O-. El grupo M en los compuestos de la fórmula XXIII es un metal o un equivalente de metal, por ejemplo litio. La conversión del compuesto de la fórmula XX en el compuesto de la fórmula XXI se puede realizar por tratamiento con un perácido tal como ácido 3-cloro-perbenzoico en un disolvente tal como un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C. Para la reducción del resto lactona en el compuesto de la fórmula XXI del resto aldehído enmascarado en el compuesto de la fórmula XXII, se puede utilizar un agente reductor de metal complejo tal como hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente tal como un hidrocarburo tal como ciclohexano o tolueno o un hidrocarburo

clorado tal como diclorometano o un éter tal como THF o dioxano, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -80°C a aproximadamente 30°C. Para la etapa subsiguiente, el compuesto de la fórmula XXIII se prepara generalmente in situ a partir de un benceno respectivo adecuado o benceno sustituido con halógeno por metalación, por ejemplo, con un compuesto de organolitio tal como butil-litio o una amida de litio tal como diisopropilamida de litio o 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio, y se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula XXII en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo tal como heptano o ciclohexano o un éter tal como THF o una mezcla de disolventes a temperaturas de aproximadamente -80°C a aproximadamente 30°C.

Como ya se ha indicado, puede ser ventajoso o necesario en todas las reacciones que se llevan a cabo en el curso de la preparación de los compuestos de la fórmula I para proteger temporalmente grupos funcionales o hacer que inicialmente estén presentes en forma de grupos precursores, y más tarde desprotegerlos o convertirlos en los grupos deseados. Estrategias de síntesis adecuadas y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados para el caso respectivo, son conocidos por la persona experta en la técnica y se pueden encontrar en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed. (2007), John Wiley & Sons, por ejemplo. Ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar, son grupos protectores de bencilo, por ejemplo bencil-éteres de compuestos hidroxilo y ésteres bencilicos de ácidos carboxílicos, de los que el grupo bencilo puede ser separado por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores de terc-butilo, por ejemplo ésteres terc-butílicos de ácidos carboxílicos, de los que el grupo terc-butilo se puede separar mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores de acilo, por ejemplo éster y amidas de compuestos hidroxilo y compuestos amino, que pueden ser escindidos de nuevo por hidrólisis de carácter ácido o básico, o grupos protectores alcocarbonilo, por ejemplo derivados terc-butoxicarbonilo de los compuestos amino, que pueden ser escindidos de nuevo por tratamiento con ácido trifluoroacético. Ejemplos de precursores que se pueden mencionar son átomos de halógeno que pueden ser reemplazados por muchos otros grupos, o grupos nitro que se pueden convertir, por ejemplo por hidrogenación catalítica, en grupos amino que pueden ser diazotados y transformados en un gran número de grupos.

Como es habitual y se aplica a todas las reacciones realizadas en el curso de la síntesis de un compuesto de la fórmula I, los detalles apropiados de las condiciones aplicadas en un procedimiento de preparación específico, incluyendo el disolvente, una base o un ácido, la temperatura, el orden de adición, las relaciones molares y otros parámetros, se seleccionan rutinariamente por la persona experta a la vista de las características de los compuestos de partida y el compuesto final y de las otras particularidades del caso concreto. Como también es conocido por la persona experta, no todos los procedimientos descritos en esta memoria serán de la misma forma adecuados para la preparación de todos los compuestos de la fórmula I y sus compuestos intermedios, y han de hacerse adaptaciones. En todos los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, el tratamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto se llevan a cabo de acuerdo con métodos habituales conocidos por la persona experta que incluyen, por ejemplo, enfriamiento brusco de una mezcla de reacción con agua, ajuste de un determinado pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía. También para la caracterización del producto, se utilizan métodos habituales tales como RMN, IR y espectroscopía de masas.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y compuestos intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII, en donde los grupos Ar, R1 a R7, R50, R51, G1, G2, G3, M, X, Y y Z1 a Z3 y los números p y q se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales, y su uso como compuestos intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realizaciones y definiciones de los números y grupos dados anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican correspondientemente a los citados productos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención son, en particular, los nuevos compuestos de partida específicos y productos intermedios descritos en esta memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un objeto de la invención tanto en forma de los compuestos libres como en 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 el intercambiador de sodio y calcio (NCX), especialmente el intercambiador de sodio y calcio del subtipo 1 (NCX1), como puede demostrarse en los ensayos farmacológicos descritos a continuación y en otros ensayos farmacológicos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo en modelos animales en donde el efecto sobre la función cardíaca puede determinarse ex vivo o in vivo. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son valiosos compuestos farmacéuticos activos. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) aguda y crónica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, insuficiencia cardíaca diabética e insuficiencia cardíaca descompensada y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un dispositivo, arritmias cardíacas, incluyendo arritmias auriculares, fibrilación auricular, fibrilación auricular en pacientes con ICC, arritmias ventriculares, taquicardia ventricular, taquicardia ventricular monomorfa,

taquicardia ventricular polimorfa, taquicardia de Torsade-de-pointes y arritmias ventriculares en pacientes con ICC, ictus, demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, hipertensión, isquemia, insuficiencia renal, choque, incluyendo choque hemodinámico, choque cardiogénico y choque séptico, trastornos relacionados con la edad y enfermedades que están producidas secundariamente por un daño relacionado, por ejemplo, con el NCX. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o mal funcionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o mal funcionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que debido a su historial de enfermedad son susceptibles a arritmias cardíacas o descompensación cardíaca, mediante la profilaxis o tratamiento medicinal preventivo puede prevenirse la aparición o re-aparición de arritmias o descompensación o disminuir su grado y secuelas. El tratamiento de enfermedades puede realizarse tanto en casos agudos como en casos crónicos. El tratamiento de enfermedades puede ocurrir en casos agudos y en casos crónicos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse adicionalmente en diversos trastornos con el fin de conseguir una mejoría de la perfusión del corazón, cerebro y riñones, y en general en trastornos en donde se altera la homeostasis del calcio intracelular o el NCX se activa de una manera no deseada o el médico prescribe una inhibición del NCX para mejorar la afección de los pacientes, en donde los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden emplearse en casos en donde solo se desea una cierta inhibición parcial del NCX, por ejemplo, usando una dosis baja.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar, por tanto, en animales, en particular en mamíferos y específicamente en seres humanos, como producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como un producto farmacéutico. Un objeto de la presente invención son también composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden como ingrediente activo, al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en una dosis eficaz para el uso deseado y un transportador farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos, o no peligrosos, y opcionalmente, uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos. También son un objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un antiarrítmico. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, que incluye el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, ictus, demencia, hipertensión, isquemia cardíaca, insuficiencia renal, choque, trastornos o enfermedades relacionados con la edad ocasionados secundariamente por un daño relacionado con el NCX, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, o para uso como un inhibidor del NCX. Un objeto de la presente invención es también el uso de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, que incluye el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, ictus, demencia, hipertensión, isquemia cardíaca, insuficiencia renal, choque, trastornos o enfermedades relacionadas con la edad ocasionados secundariamente por un daño relacionado con el NCX, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, o un medicamento para la inhibición del NCX.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden, pueden administrarse por vía enteral, por ejemplo mediante administración oral o rectal, por vía parenteral, por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, o por otro tipo de administración tal como tópica, percutánea, transcutánea, nasal, administración faríngea o inhalativa, dependiendo la forma de administración preferida de las indicaciones del caso concreto. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos.

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

Como vehículos, que también pueden considerarse como diluyentes o disolventes o agentes formadores de volumen, y excipiente pueden usarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen de una manera no deseada con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de tipos de excipientes, o aditivos, que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, pueden mencionarse lubricantes, conservantes, formadores de gel, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, emulsificantes, dispersantes, antiespumantes, sales, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y antioxidantes. Son ejemplos de vehículos y excipientes el agua, suero fisiológico, aceites vegetales tales como aceite de girasol, aceites animales, tales como aceite de hígado de pescado, ceras, alcoholes tales como el etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerol, polioles, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, celulosa, carbohidratos tales como glucosa, lactosa o almidón como almidón de maíz, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido esteárico y sus sales tales como estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua o solución salina con uno o más disolventes orgánicos tales como mezclas de agua con alcoholes.

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

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

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

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

Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización por MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se especifique algo diferente, los espectros de ^1H RMN se registraron a 500 MHz en D_6 -DMSO como el disolvente a 298 K. En la caracterización RMN, se exponen el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doble de dobletes, t: triplete, m: multiplete; a: ancho) de los picos según lo determinado en las impresiones. En la caracterización por MS, en general, se da el número másico (m/z) del pico del ion molecular [M], por ejemplo, $[\text{M}]^+$, o de un ion relacionado, tal como el ion $[\text{M}+1]$, por ejemplo, $[(\text{M}+1)]^+$, es decir, el ion molecular protonado $[(\text{M}+\text{H})]^+$ ($[\text{MH}]^+$), o el ion $[\text{M}-1]$, por ejemplo,

[(M-1)], es decir, el ion molecular desprotonado [(M-H)⁻], que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ESI⁺). La longitud de onda UV para detección HPLC fue generalmente 220 nm. Los detalles de los métodos LC/MS empleados son los siguientes: "ACN" significa acetonitrilo, "TFA" significa ácido trifluoroacético, y "FA" significa "ácido fórmico".

5 Método A

Columna: Waters UPLC BEH C18, 1,7 μm, 2,1 x 50 mm; temperatura: 55°C; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + FA al 0,08%; gradiente: 95% A + 5% B (0 min) a 5% A + 95% B (1,1 min) a 5% A + 95% B (1,7 min) a 95% A + 5% B (1,8 min) a 95% A + 6% B (2,0 min)

Método B

- 10 Columna: Waters XBridge C18, 2,5 μm, 4,6 x 50 mm; temperatura: 30°C; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + FA al 0,1%; gradiente: 97% A + 3% B (0 min) a 40% A + 60% B (3,5 min) a 2% A + 98% B (4,0 min) a 2% A + 98% B (5,0 min) a 97% A + 3% B (6,5 min)

Método C

- 15 Columna: Waters Atlantis T3 C18, 3 μm, 3 x 100 mm; temperatura: 55°C; caudal: 1,0 ml/min; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% A + 5% B (0 min) a 5% A + 95% B (5,0 min) a 95% A + 5% B (7,0 min)

Método D

- 20 Columna: Waters Atlantis T3 C18, 3 μm, 3 x 50 mm; temperatura: 55°C; caudal: 0,6 ml/min; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% A + 5% B (0 min) a 5% A + 95% B (4,0 min) a 2% A + 98% B (6,5 min) a 95% A + 5% B (9,0 min)

Método E

Waters UPLC BEH C18, 1,7 μm, 2,1 x 50 mm; temperatura: 55°C; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: agua + FA al 0,05%; eluyente B: ACN + FA al 0,035%; gradiente: 95% A + 5% B (0 min) a 5% A + 95% B (1,1 min) a 5% A + 95% B (1,7 min) a 95% A + 5% B (1,8 min) a 95% A + 5% B (2,0 min)

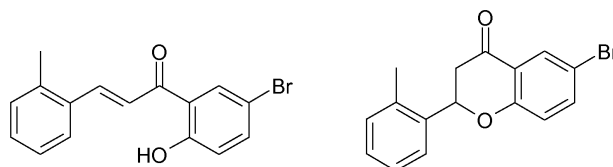
25 Método F

Waters UPLC BEH C18, 1,7 μm, 2,1 x 50 mm; temperatura: 55°C; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: agua + FA al 0,05%; eluyente B: ACN + FA al 0,035%; gradiente: 95% A + 5% B (0 min) a 5% A + 95% B (1,1 min) a 5% A + 95% B (1,7 min) a 95% A + 5% B (1,9 min) a 95% A + 5% B (2,0 min)

Ejemplos de síntesis a modo de ejemplo

30 Ejemplo A

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



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

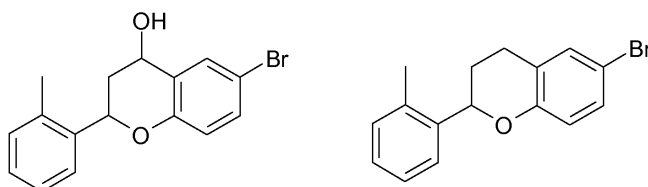
A una disolución de (E)-1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-3-o-tolil-propenona (9,6 g, 30,3 mmol) en etanol (130 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (1,5 ml). La disolución se calentó a reflujo durante 5 h. Después, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se separaron a presión reducida. La 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ona roja resultante (9,5 g, 100%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

6-bromo-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)croman-4-ona
 6-bromo-2-(2,6-dimetil-fenil)croman-4-ona
 2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-hidroxi-croman-4-ona
 6-hidroxi-7-metil-2-o-tolil-croman-4-ona
 10 2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-6-hidroxi-croman-4-ona
 6-hidroxi-3-metil-2-fenil-croman-4-ona
 2-(2-fluoro-fenil)-6-hidroxi-croman-4-ona
 2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-hidroxi-croman-4-ona

Ejemplo B

15 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ol y 6-bromo-2-o-tolil-cromano



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

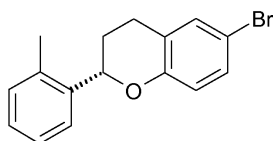
25 A una disolución de 6-bromo-2-o-tolil-croman-4-ol (11,9 g, 37,3 mmol) en diclorometano (130 ml) se añadieron a 0°C trietilsilano (29,6 g, 255 mmol, 6,8 eq) y ácido trifluoroacético (75 ml, 27 eq). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se separó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de acetato de etilo/heptano). 6-bromo-2-o-tolil-cromano se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido (7,10 g, 63%).

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

7-metil-2-o-tolil-croman-6-ol
 6-bromo-2-(2,6-dimetil-fenil)-cromano
 2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-ol
 35 6-bromo-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-cromano
 2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-croman-6-ol
 2-(2-fluoro-fenil)-croman-6-ol
 2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-ol
 3-metil-2-fenil-croman-6-ol

40 Ejemplo C

(S) -6-bromo-2-o-tolil-cromano



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

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

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

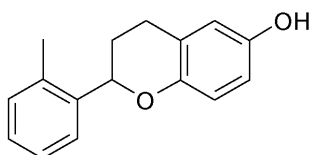
1 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ona (14 g, 43,6 mmol) se diluyó con 20 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió gota a gota a una disolución de (-)-B-cloro-diisopinocampheil-borano ((-)- DipCl, 27,96 g, 87,2 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano seco, manteniendo la temperatura entre -30°C y -25°C. Después de 6 h, LC/MS mostró la conversión completa del material de partida. La mezcla fría se enfrió bruscamente con 10 ml de metanol y 10 g de hidrógeno-carbonato de sodio y se dejó llegar a temperatura ambiente. Los disolventes se separaron en vacío y el aceite amarillo obtenido se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 45 g de un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar 11,2 g de (S)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro. Relación de enantiómeros (HPLC; columna: Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm; eluyente heptano/acetato de etilo/metanol 20:1:1): (S):(R) = 99,4:0,6

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

3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-o-tolil-propan-1-ol (10,5 g) se disolvió en 10 ml de N-metilpirrolidin-2-ona seca, y la disolución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 1,56 g, 39 mmol) en 20 ml de N-metilpirrolidin-2-ona seca a 60°C. Después de la adición completa, la mezcla se agitó a 60°C para alcanzar el consumo completo del material de partida después de 12 h. A continuación, la mezcla se enfrió bruscamente con hielo y una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con n-heptano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron una vez con una disolución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 12 g de un aceite transparente. Este aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar 7,7 g de (S)-6-bromo-2-o-tolil-cromano en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo D

2-o-tolil-croman-6-ol



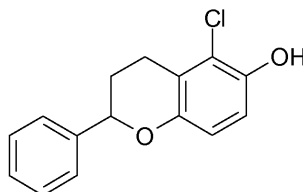
A una disolución de 6-bromo-2-o-tolil-cromano (1 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a -78°C se añadió lentamente n-butil-litio (2,2 M en ciclohexano, 1,8 ml, 1,2 eq) y la mezcla se mantuvo a -78°C durante 30 min. Se añadió borato de triisopropilo (1,9 g, 2,3 ml, 9,9 mmol, 3 eq) y la agitación se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

De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron los siguientes cromanos:
2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-ol

2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-ol
(S) 2-o-tolil-croman-6-ol

Ejemplo E

5-cloro-2-fenil-croman-6-ol



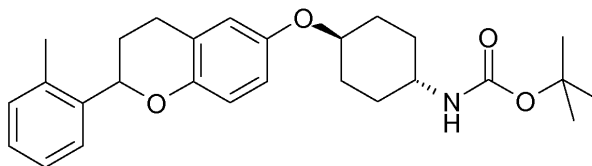
5

A una suspensión de 200 mg de 2-fenil-croman-6-ol (0,88 mmol) y 142 mg de cloruro de hierro(III) (0,88 mmol) en 15 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente se añadieron en una porción 118 mg de N-clorosuccinimida (0,88 mmol) y se continuó la agitación durante 16 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase reversa. Se obtuvieron 127 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (55%).

10

Ejemplo F

Èster terc.-butílico del ácido [4-trans-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico



15

6,5 g (27 mmol) de 2-o-tolil-croman-6-ol, 8,16 g (31,1 mmol) de trifenilfosfina y 6,7 g (31,1 mmol) de cis-4-hidroxiciclohexilcarbamato de terc.-butilo se disolvieron en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Se añadieron 6,5 ml (31,1 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a la disolución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se separó por evaporación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron para proporcionar 6 g del compuesto del título.

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz): δ (ppm) = 1,29-1,33 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,79 (2H, m), 1,82 (1 H, m), 2,12 (1 H, m), 2,35 (3H, s), 2,73 (1 H, dd), 3,02 (1 H, m), 3,28 (1 H, m), 4,13 (1 H, m), 5,17 (1 H, dd), 6,69 (1 H), 6,74 (1 H), 6,79 (1 H), 7,21 (3H), 7,43 (1 H).

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

25

6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-2-o-tolil-cromano

éster terc.-butílico del ácido [cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]-carbámico

éster etílico del ácido 4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

éster etílico del ácido cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

éster etílico del ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

30

éster etílico del ácido trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

éster terc.-butílico del ácido [cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]-carbámico

éster terc.-butílico del ácido [trans-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico

éster terc.-butílico del ácido [cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]-carbámico

éster terc.-butílico del ácido {1-[1-etil-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-propil}-carbámico

35

6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-2-fenil-cromano

éster etílico del ácido cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

éster etílico del ácido 4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

éster terc.-butílico del ácido [4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-1-propil-ciclohexil]-carbámico

éster etílico del ácido 4-[2-(2,6-dimetil-fenil)]-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

éster terc.-butílico del ácido [trans-4-[2-(2,6-dimetil-fenil)]-croman-6-iloxi]-ciclohexil]-carbámico

40

2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-cromano

éster etílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-cromano

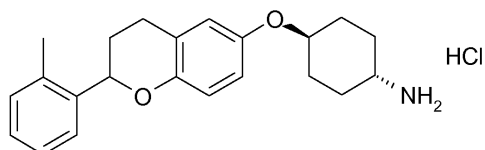
6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-2-(2-fluoro-fenil)-cromano

éster etílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

éster terc.-butílico del ácido {trans-4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)]-croman-6-iloxi]-ciclohexil}-carbámico
 éster terc.-butílico del ácido {trans-4-[2-(2-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexil}-carbámico
 éster etílico del ácido 4-(7-metil-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 éster etílico del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 5 éster etílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico
 éster etílico del ácido 4-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 éster etílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

Ejemplo G

Hidrocioruro de trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina



10

6 g (13,7 mmol) de éster terc.-butílico del ácido [trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico se disolvieron en 50 ml de 1,4-dioxano y 25 ml de cloruro de hidrógeno 2N en dietiléter. El dietiléter se separó por evaporación y la disolución restante se calentó a reflujo hasta que el material de partida no podía ser detectado por RP-HPLC. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y los cristales se recogieron por filtración, se lavaron una vez con metil-terc.-butil-éter y se secaron en vacío a 25°C para proporcionar 3,6 g del compuesto del título.

15

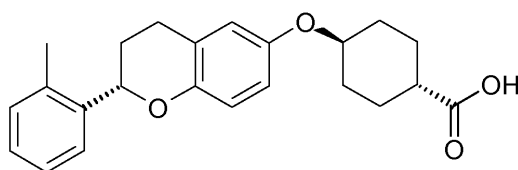
¹H-RMN (400 MHz): δ (ppm) = 1,42 (4H, m), 1,88 (1 H, m), 1,95 (2H, m), 2,08 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,73 (1 H, dd), 3,02 (2H, m), 4,13 (1 H, m), 5,17 (1 H, dd), 6,74 (2H), 6,79 (1 H), 7,21 (3H), 7,43 (1 H), 8,08 (3H, s).

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

20 cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina
 trans-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina
 [cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]amina
 4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-1-propil-ciclohexilamina
 1-[1-etil-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]propilamina
 25 [cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]amina
 trans-4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexilamina
 trans-4-[2-(2-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexilamina
 trans-4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexilamina

Ejemplo H

Ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico



30

0,75 g (1,9 mmol) de éster etílico del ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico se disolvieron en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 94 mg (3,9 mmol) de hidróxido de litio (disuelto en 2 ml de agua). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que el material de partida no se podía detectar por RP-HPLC. La disolución se diluyó con metil-terc.-butil-éter, y se añadió ácido clorhídrico 2N hasta un pH de 2. Después de la separación de fases, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto resultante cristalizó en reposo para dar 0,65 g del compuesto del título.

35

¹H-RMN (400 MHz): δ (ppm) = 1,36 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,85-2,11 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,38 (1 H, m), 2,73 (1 H, dd), 3,02 (1 H, m), 4,18 (1 H, m), 5,17 (1 H, dd), 6,72 (3H), 7,21 (3H), 7,43 (1 H), 12,10 (1 H, s).

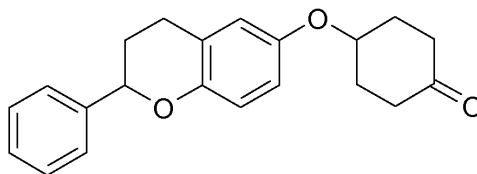
De acuerdo con el procedimiento descrito, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

40 ácido cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 ácido 4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 ácido 4-(7-metil-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

ácido 4-(5-cloro-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 ácido 4-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico
 ácido 4-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico
 5 ácido 4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 ácido trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 ácido cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
 ácido 4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico
 ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico
 10 ácido 4-[2-(2-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

Ejemplo J

4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanona



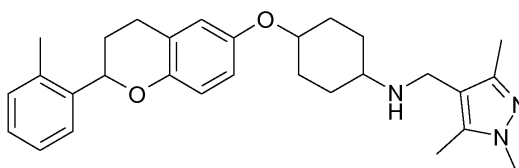
15 Se disolvieron 430 mg de 6-(1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-2-fenil-cromano a temperatura ambiente en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10% y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró y los componentes volátiles se separaron a presión reducida. Se obtuvieron 357 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

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

4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanona
 4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanona
 4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanona
 4-[2-(2-fluoro-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanona

25 Ejemplo K

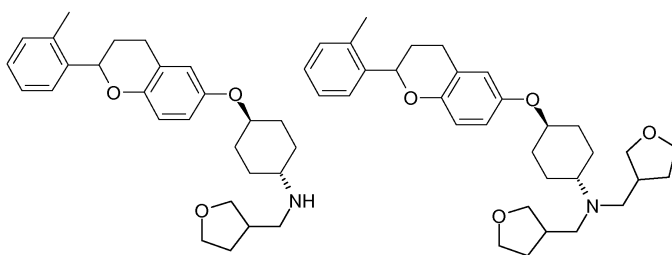
[4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina



30 A una disolución de 100 mg de 4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanona (0,30 mmol) en 2 ml de metanol y 0,15 ml de ácido acético a temperatura ambiente, se añadieron 124 mg de (1,3,5 trimetil-1H-pirazol-4-il-metil)amina (0,89 mmol) y 56 mg de cianoborohidruro de sodio (0,89 mmol) en una porción y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 2N y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC de fase reversa. Se aislaron 132 mg del compuesto del título.

Ejemplo L

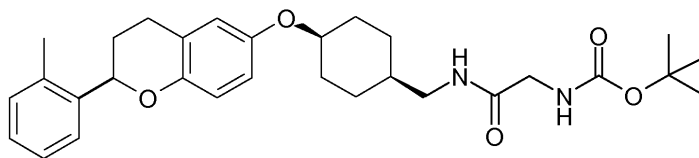
(Tetrahidrofuran-3-ilmetil)-[trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-amina y bis-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-[trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-amina



5 A una disolución de 61 mg de trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina (0,18 mmol) en 3 ml de metanol y 0,2 ml de ácido acético a temperatura ambiente se añadieron 39 mg de tetrahidrofuran-3-carboxaldehído (0,20 mmol) en 3 ml de metanol, y 12 mg de cianoborohidruro de sodio (0,89 mmol) en una porción. La agitación a temperatura ambiente se continuó durante 16 h. La disolución se diluyó con disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio saturada y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se filtraron y se separó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC. Se aislaron 23 mg de (tetrahidrofuran-3-ilmetil)-[trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-amina y 19 mg de bis-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-[trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-amina.

10 Ejemplo M

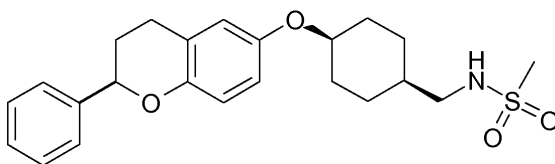
Éster terc.-butílico del ácido ([cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]-carbamoil)-metil)-carbámico



15 A una suspensión de 110 mg de hidrocloreto de [cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]amina (0,28 mmol), 75 mg de N-terc.-butoxicarbonilglicina (0,43 mmol), 76 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,40 mmol) y 54 mg de hidroxibenzotriazol (0,40 mmol), a temperatura ambiente en 2 ml de dimetilformamida, se añadieron 0,16 ml de N-metilmorfolina (1,42 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa diluida de carbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron, y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/heptano/metanol 5:10:1 como eluyente. Se aislaron 95 mg del compuesto del título.

Ejemplo N

N-[cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]-metanosulfonamida

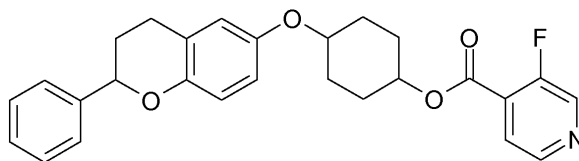


25 A una disolución de 150 mg de hidrocloreto de [cis-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilmetil]amina (0,40 mmol) a temperatura ambiente en 4 ml de piridina, se añadieron 47 μ l de cloruro de metanosulfonilo (0,60 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso diluido, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC de fase reversa. Se aislaron 97 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

30 Ejemplo O

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

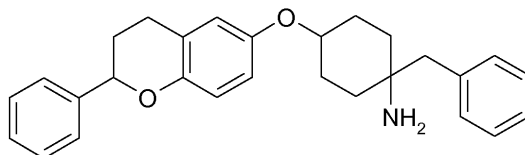
Éster 4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexílico del ácido 3-fluoro-isonicotínico



5 A una disolución de 158 mg de ácido 3-fluoroisonicotínico (1,12 mmol) y 156 µl de trietilamina (1,12 mmol) en 16 ml de diclorometano a 15°C, se añadieron gota a gota 138 µl de cloruro de pivaloilo (1,12 mmol). La disolución se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución de 110 mg de 4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanol (0,34 mmol) en 4 ml de diclorometano y se añadieron en una porción 82 mg de 4-dimetilamino-piridina (0,68 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio saturada, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el disolvente se separó por evaporación. El aceite resultante se purificó por HPLC de fase reversa. Se aislaron 104 mg del compuesto del título en forma de un sólido (69%).

Ejemplo S

1-bencil-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina

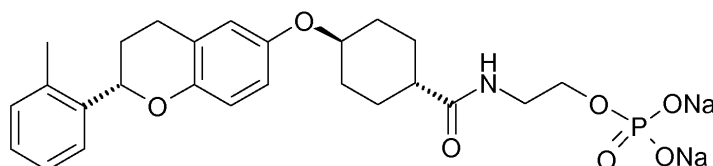


15 a) A una disolución de 352 mg de 4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanona (1,1 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se añadieron 0,46 ml de etóxido de titanio(IV) (2,18 mmol) y 139 mg de terc.-butilsulfonamida (1,15 mmol) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La disolución se enfrió a 0°C y se añadieron 1,09 ml de cloruro de bencilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 2,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadieron 1,09 ml adicionales de disolución de cloruro de bencilmagnesio. Después de 20 16 h adicionales de agitación, la reacción se detuvo mediante adición cuidadosa de agua. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el disolvente se separó por evaporación. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo (acetato de etilo al 0% a acetato de etilo al 25%). Se aislaron 248 mg de [1-bencil-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico como una mezcla de diastereoisómeros (44%).

25 b) 120 mg de [1-bencil-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (0,23 mmol) se disolvieron en 2 ml de ácido trifluoroacético en un tubo de microondas sellado y se calentó en un reactor de microondas durante 1 h a 130°C. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía HPLC de fase reversa. Se obtuvieron 21 mg de 1-bencil-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina en forma de un sólido (17%).

30 Ejemplo T

Mono-éster (2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxil]-amino]-etil) del ácido fosfórico, sal disódica



a) Éster dibencilico de ácido fosfórico éster (2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxil]-amino]-etilo)

35 A una suspensión de (2-hidroxi-etil)-amida del ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (0,5 g, 1,22 mmol) y tetrazol (102 mg, 1,47 mmol, 1,2 eq) en diclorometano (7 ml) y acetonitrilo (7 ml) a 0°C, se añadió N,N-diisopropilfoforamidita de dibencilo (0,46 g, 1,34 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a 0°C durante 60 min

(control TLC). A la disolución resultante, se añadió en una porción ácido 3-cloro-perbenzoico (65%, 390 mg, 1,47 mmol, 1,2 eq) y se continuó agitando vigorosamente a 0°C durante 30 min (control TLC). La mezcla se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y posteriormente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/metanol). Se obtuvo éster dibencilico de ácido fosfórico éster (2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etilo) en forma de un aceite incoloro (0,66 g, 81%).

b) Mono-éster (2-[[trans-4((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etil) del ácido fosfórico, sal disódica

Éster dibencilico de ácido fosfórico éster (2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etilo) (0,33 g, 0,49 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió paladio sobre carbón vegetal (Pd al 10%, 54% de agua, 0,3 g). La suspensión se agitó vigorosamente durante 1,5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto bruto resultante se sometió a purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa (agua/gradiente de acetonitrilo (+ 0,1% de ácido trifluoroacético)). El mono-éster (2-[[trans-4((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etil) del ácido fosfórico obtenido se suspendió en agua y se convirtió en la sal disódica mediante la adición de 2 equivalentes de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N. La disolución acuosa obtenida se liofilizó para proporcionar mono-éster (2-[[trans-4((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etil) del ácido fosfórico, sal disódica en forma de un sólido blanco (113 mg, 43%).

En analogía a los procedimientos descritos anteriormente en los ejemplos de síntesis, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I listados en la Tabla 1. En la Tabla 1, "Ej. N°" significa el número del compuesto del ejemplo; "LC/MS" significa el método LC/MS descrito anteriormente, que se utilizó en la HPLC y la caracterización MS del compuesto ejemplo; "MS" significa el número de masa (en amu) del pico del ion molecular o un ion relacionado tal como M+1 en el espectro de masas, en el caso de una sal el número de masa del compuesto parental, es decir, del ácido o de la base libre, a menos que se especifique otro ion; "Tr" se refiere al tiempo de retención de HPLC (en minutos); y "NCX1rv Cl₅₀" significa que el valor Cl₅₀ (en µM (micromol/litro) para la inhibición de NCX1 en modo reverso determinado en el ensayo para la inhibición de la afluencia de Ca²⁺ en células (modo inverso) descrito a continuación).

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula I

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
1	hidrocloruro de [cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilmetil]amina	A	338,41	1,03	0,5
2	hidrocloruro de cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	B	324,27	3,56	1,3
3	N-[cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilmetil]metanosulfonamida	A	416,32	1,36	0,7
4	N-[cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilmetil]acetamida	A	380,33	1,32	0,4
5	Trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	C	365,34 [M+H +CH ₃ CN] ⁺	3,81	0,3
6	N-[cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	366,31	1,31	0,5
7	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	366,17	1,18	0,3
8	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]metanolsulfonamida	B	400,42 [M-H] ⁻	4,76	30

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
9	hidrocloruro de trans-4-((R)-2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	A	324,24	0,99	0,3
10	hidrocloruro de trans-4-((S)-2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	A	324,25	0,99	0,3
11	hidrocloruro de 1-[1-etil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	A	394,39	1,20	2,8
12	hidrocloruro de 2-amino-N-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	B	381,33	3,62	0,2
13	N-(isoxazol-5-ilmetil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	A	433,27	1,33	0,3
14	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	A	460,34	1,34	0,4
15	2-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamino]etanol	A	368,26	1,11	0,2
16	1,1-dimetil-3-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]urea	A	395,25	1,33	1,3
17	hidrocloruro de 4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-1-propil-ciclohexilamina	A	366,25	1,16	1,0
18	Trans-4-((S)-2-fenilcroman-6-iloxi)-N-propil-ciclohexilamina	B	366,31	3,75	0,5
19	2-metilsulfanil-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	412,2	1,35	0,1
20	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-ciclobutanocarboxamida	B	406,28	4,85	0,2
21	3-metilsulfonil-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	A	458,22	1,29	0,2
22	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-2-(trifluorometilsulfanil)acetamida	A	466,23	1,40	30
23	(R)-2-metoxi-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	A	410,24	1,35	0,3
24	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-2-pirazol-1-il-acetamida	A	432,26	1,32	0,3
25	2-(3-metilisoxazol-5-il)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	447,23	1,33	0,2
26	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]ciclopropanocarboxamida	A	392,22	1,34	0,1

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
27	2-ciclopropil-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	B	406,28	4,81	0,2
28	2-(3-metilpirazol-1-il)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	446,26	1,34	0,2
29	2-metil-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]tiazol-4-carboxamida	A	449,21	1,40	0,3
30	3-metoxi-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	B	410,31	4,66	0,3
31	3-fluoro-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]isonicotinamida	A	447,22	1,36	0,1
32	2,2-difluoro-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]ciclopropanocarboxamida	A	428,21	1,37	0,1
33	3,5-dimetil-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]isoxazol-4-carboxamida	B	447,29	4,84	30
34	trans-4-((S)-2-fenilcroman-6-iloxi)-N,N-dipropil-ciclohexilamina	B	408,34	4,06	1,3
35	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-2-([1,2,4]triazol-1-il)acetamida	A	433,23	1,27	0,1
36	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)propanamida	A	488,59	1,29	0,3
37	3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	A	474,3	1,23	0,3
38	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-3-([1,2,4]triazol-1-il)propanamida	A	447,27	1,26	0,4
39	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-3-pirazol-1-il-propanamida	A	446,26	1,32	0,3
40	2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	477,25	1,36	0,3
41	2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	460,48	1,35	0,3
42	3-(5-metilpirazol-1-il)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	A	460,03	1,33	0,2
43	2-(3,5-dimetiltiazol-1H-pirazol-4-il)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	460,29	1,26	0,1
44	2-hidroxi-2-metil-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]butanamida	A	424,24	1,34	0,3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
45	1-bencil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina, mezcla estereoisomérica 1	B	414,28	3,47	22
46	1-bencil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina, mezcla estereoisomérica 2	A	414,24	1,13	11
47	trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(tiazol-5-ilmetil)ciclohexilamina	A	421,2	1,13	0,4
48	N-(3-metilsulfanilpropil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	412,24	1,17	0,5
49	N-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	B	419,29	3,78	0,6
50	trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(tiofen-3-ilmetil)ciclohexilamina	A	420,25	1,04	0,6
51	trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)ciclohexilamina	A	420,18	1,17	0,6
52	N-[(4-metiltiazol-2-il)metil]-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	435,23	1,16	0,5
53	N-(furan-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	404,24	1,03	0,5
54	trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)ciclohexilamina	A	420,26	1,03	0,6
55	trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(tiazol-2-ilmetil)ciclohexilamina	A	421,21	1,14	0,4
56	N-(1,5-dimetilpirazol-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	432,28	1,15	0,5
57	N-(3-metilimidazol-4-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	418,24	1,02	0,5
58	N-(2,2-dimetilpropil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	394,31	1,05	0,6
59	N-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	B	435,26	3,79	0,5
60	trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-ilmetil)ciclohexilamina	A	446,25	1,15	0,4
61	trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)ciclohexilamina	A	408,29	1,00	0,3
62	N-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	452,21	1,17	0,6

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
63	N-(ciclohexilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	420,33	1,08	0,6
64	N-(3-metilsulfanilbutil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	426,28	1,05	0,5
65	N-isobutil-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	380,3	1,04	0,4
66	N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	418,26	1,13	0,4
67	N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	435,23	1,14	0,4
68	N-(1-etil-3-metil-pirazol-4-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	446,29	1,15	0,3
69	N-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	454,15	1,20	1,3
70	N-(2-metilbutil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	394,31	1,06	0,5
71	hidrocloruro de (S)-2-(metilamino)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	B	409,27	3,66	0,6
72	hidrocloruro de (R)-2-amino-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	A	395,22	1,00	0,3
73	N-[trans-4-((S)-2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]morfolina-4-sulfonamida	A	473,18	1,36	30
74	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanol	A	325,24	1,33	0,3
75	N-[trans-4-((S)-2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-2-(piridin-4-il)etanosulfonamida	A	493,21	1,21	1,0
76	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	A	432,28	1,15	1,0
77	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanona	A	323,15	1,37	0,4
78	acetato de [4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilo]	B			0,6
79	[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-N,N-bis(tiofen-3-ilmetil)ciclohexilamina	A	516,23		11
80	N,N-bis(ciclopropilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	432,34	1,07	0,5
81	N,N-bis(4-cloro-1-metil-pirazol-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	580,23	1,32	4,0

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
82	N,N-bis(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	514,3	1,43	3,8
83	[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-N,N-bis(tiazol-5-ilmetil)ciclohexilamina	A	518,2	1,40	1,4
84	N,N-bis(1-metilpirazol-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	B	512,26	3,86	0,8
85	N,N-bis(furan-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	484,27	1,20	0,8
86	N,N-bis(2-metilitiazol-4-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	B	546,17		0,8
87	N,N-bis(1,5-dimetilpirazol-3-ilmetil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A	540,34	1,20	1,3
88	N,N-bis(2-metilbutil)-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)]-ciclohexilamina	A			2,5
89	éster 4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexílico del ácido 3-fluoro-isonicotínico	A	448,26	1,46	0,4
90	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-1-propil-ciclohexanol	A			0,2
91	2-[[cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanocarbonil]amino]aetato de metilo, estereoisómero 1 (2)	A	424,23	1,33	0,4
92	2-[[cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanocarbonil]amino]aetato de metilo, estereoisómero 2 (2)	A	424,22	1,33	0,1
93	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanocarboxamida, estereoisómero 1 (2)	A	460,32	1,34	0,3
94	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[cis-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanocarboxamida, estereoisómero 2 (2)	A	460,3	1,34	1,6
95	N-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-[4-cis-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanocarboxamida, estereoisómero 1 (2)	A	448,23	1,32	0,2
96	N-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-[4-cis-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexanocarboxamida, estereoisómero 2 (2)	A	448,27	1,33	0,4
97	N-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	B	420,28	3,63	0,5
98	N-isopentil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	A	394,31	1,19	0,6
99	N-(2-hidroxietil)-4-((R)-2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	B	396,26	4,38	0,3

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
100	2-((2-metilbutil)-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]amino)etanol	A	438,34	1,18	1,4
101	N-(2-metilbutil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	A	394,31	1,19	0,9
102	N-(2-hidroxietil)-4-((S)-2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	E	395,83	1,13	1,1
103	N-(furan-3-ilmetil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	A	404,23	1,16	0,8
104	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-ilmetil)ciclohexilamina	A	446,3	1,15	0,8
105	N-ciclohexil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	406,29	1,06	1,1
106	N-(1-metilbutil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	394,29	1,06	0,8
107	N-isohexil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	408,3	1,08	0,8
108	N-butyl-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	380,27	1,04	0,6
109	N-(1,2-dimetilpropil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	394,29	1,05	1,0
110	N-(2-metoxi-1-metil-etil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	396,27	1,03	1,3
111	N-(2-metilsulfaniletal)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	398,24	1,03	0,6
112	N-(3-etoxipropil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	410,29	1,05	0,9
113	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-propil-ciclohexilamina	F	366,25	1,02	0,5
114	N-(3-metilpentil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	408,3	1,08	0,7
115	N-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	424,29	1,07	1,0
116	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(3-tetrahidrofuran-3-ilpropil)ciclohexilamina	F	436,31	1,03	0,6
117	N-(2-ciclohexilsulfaniletal)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	466,3	1,11	3,7
118	N-(1-isoprilpiperidin-4-ilmetil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	E	463,44	0,89	2,1
119	N-(2-isopropilsulfaniletal)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	426,27	1,07	1,1
120	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(2-tetrahidropiran-4-iletal)ciclohexilamina	F	436,31	1,03	0,8

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
121	N-(3-metoxipropil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	396,28	1,02	0,7
122	N-(3-terc.-butoxipropil)- 4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	438,32	1,08	1,2
123	N-ciclopropil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexilamina	F	364,25	1,02	1,0
124	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(1-propilciclopropil)ciclohexilamina	F	406,29	1,07	2,4
125	N-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexil]tetrahidropiran-4-ilamina	F	408,27	1,00	1,9
126	N-[3-ciclopentoxipropil]-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	450,31	1,09	1,6
127	N-(3,3-dimetilbutil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	408,31	1,08	1,1
128	N1,N1-dimetil-N2-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexil]propano-1,2-diamina	E	409,35	0,91	1,7
129	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ciclohexilamina	F	408,28	1,03	0,7
130	N-(3-metilbutil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	412,25	1,05	0,8
131	N-(2-etilsulfaniletal)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	382,26	1,01	0,6
132	N-(2-metoxietil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	410,29	1,05	0,7
133	N-[1-(metoximetil)propil]-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	424,3	1,06	1,0
134	N-(3-isopropoxipropil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	424,31	1,06	1,1
135	N-(2-terc.-butoxietil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	E	477,47	0,90	0,8
136	N-[2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil]- 4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	E	421,39	0,88	1,8
137	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(2-pirrolidin-1-iletal)ciclohexilamina	E	485,35	1,00	1,3
138	N-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etil]- 4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	E	453,35	0,99	0,6
139	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(2-tiomorfolin-4-iletal)ciclohexilamina	F	396,27	1,03	1,0
140	N-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)- 4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	408,31	1,08	1,4
141	N-(1,3-dimetilbutil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	378,26	1,03	1,0

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
142	N-ciclobutil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	392,28	1,04	0,6
143	N-ciclopentil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	394,29	1,07	0,8
144	N-pentil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	E	435,39	0,89	0,6
145	4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-N-(2-piperidin-1-iletil)ciclohexilamina	F	420,31	1,08	2,1
146	(trans-4-metil-ciclohexil)-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexil]-amina	F	442,23	0,99	2,0
147	1,1-dioxo-N-[4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexil]-tetrahidrotiofen-3-ilamina	F	378,27	1,04	0,7
148	N-but-3-enil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	F	366,26	1,02	0,9
149	N-isopropil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamida	B	364,32	3,68	1,4
150	N-(3-hidroxiopropil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	A	424,32	1,34	0,9
151	N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	A	408,37	1,22	1,3
152	N-(3,3-dimetilbutil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamina	E	394,25	1,02	1,4
153	N-{trans-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-pirazol-1-ilpropanamida	E	460,31	1,22	1,2
154	(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-[trans-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexil]-amina	E	422,33	1,02	2,2
155	bis-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-[trans-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexil]-amina	E	506,39	1,04	5,3
156	hidrocloruro de trans-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexil]amina	E	338,32	0,99	0,6
157	N,N-bis(2-hidroxi-etil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	A			2,0
158	N-(isoxazol-5-ilmetil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	E	447,28	1,22	0,4
159	hidrocloruro de 2-amino-N-[trans-4-((S)-2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	381,35	1,12	0,2
160	hidrocloruro de 2-amino-N-[trans-4-((R)-2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	381,38	1,12	1,1
161	N-(2,2-dimetilpropil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamida	E			1,3

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
162	N-(2,2-dimetilpropil)-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexilamida	B			2,3
163	1-metil-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)-ciclohexanol	B	677,57 [2M+H] ⁺	4,84	0,6
164	4-[2-(2,6-dimetilfenil)croman-6-iloxi]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-ilmetil)ciclohexilamina	A	474,53	1,19	9,4
165	4-[2-(2,6-dimetilfenil)croman-6-iloxi]-N-(3-metilsulfanilbutil)ciclohexilamina	A	454,5	1,22	10
166	4-[2-(2,6-dimetilfenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida	A	424,44	1,32	6,2
167	4-[2-(2,6-dimetilfenil)croman-6-iloxi]-N-(isoxazol-5-ilmetil)ciclohexanocarboxamida	A	461,42	1,38	7,7
168	hidrocloruro de trans-4-[2-(2,6-dimetilfenil)croman-6-iloxi]ciclohexilamina	A	352,35	1,16	4,0
169	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-ilmetil)ciclohexilamina	E	464,44	1,04	2,5
170	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(3-metilsulfanilbutil)ciclohexilamina	B	444,43	3,87	4,6
171	trans-4-[2-(2,6-dimetilfenil)croman-6-iloxi]-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)ciclohexilamina	A	436,33	1,17	8,3
172	N-[trans-4-[2-(2,6-dimetilfenil)croman-6-iloxi]-ciclohexil]-3-pirazol-1-il-propanamida	A	474,31	1,37	7,1
173	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida	A	414,23	1,27	0,7
174	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(isoxazol-5-ilmetil)ciclohexanocarboxamida	A	451,24	1,33	0,6
175	N-(3-metilsulfanilbutil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	B	440,46	4,06	3,5
176	hidrocloruro de trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	342,22	1,00	1,3
177	[4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-(1,3,5-trimetilpirazol-4-ilmetil)-amina	A	460,34	1,16	3,2
178	trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)ciclohexilamina	B	426,48	3,63	1,6
179	N-[trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil]-3-pirazol-1-il-propanamida	A	464,27	1,30	1,2

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
180	hidrocloruro de (S)-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]pirrolidina-2-carboxamida	A	421,3	1,14	0,8
181	hidrocloruro de (S)-2-amino-3-hidroxi-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]propanamida	A	411,27	1,11	0,3
182	N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida	A	435,29	1,14	0,3
183	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	A	478,34	1,32	10
184	N-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	A	495,3	1,35	1,3
185	hidrocloruro de 2-amino-N-(cis-4-2-(o-tolil)croman-6-iloxi)ciclohexilmetil}acetamida	A	409,26	1,15	0,6
186	2-amino-N-{trans-4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}acetamida	A	413,26	1,14	0,4
187	4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ciclohexilamina	E	422,34	1,05	99% (3)
188	N-(2-metoxi-1-metil-etil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	410,32	1,05	96% (3)
189	N-(2-metoxietil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	396,29	1,03	100% (3)
190	N-(3-isopropoxipropil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	438,27	1,08	93% (3)
191	N-(2-etilsulfaniletal)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	426,3	1,07	95% (3)
192	N-(2-metilsulfaniletal)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	412,28	1,05	98% (3)
193	N-(3-metoxipropil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	410,31	1,04	99% (3)
194	N-(2-isopropilsulfaniletal)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	440,33	1,08	85% (3)
195	N-[1-(metoximetil)propil]-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	424,36	1,06	96% (3)
196	4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-(2-tetrahidropiran-4-iletal)ciclohexilamina	E	450,39	1,05	97% (3)

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
197	N-{4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]ciclohexil}tetrahidropiran-4-ilamina	E	422,36	1,03	96% (3)
198	4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-(3-tetrahidrofuran-3-ilpropil)ciclohexilamina	E	450,35	1,05	97% (3)
199	N-[3-ciclopentoxipropil]-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	464,42	1,10	71% (3)
200	N-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	438,46	1,08	94% (3)
201	N-(3-etoxipropil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	424,33	1,06	98% (3)
202	N-(2-morfolin-4-iletil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	451,36	1,00	1,9
203	N-ciclopropil-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	378,28	1,04	1,5
204	N-ciclopentil-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	406,33	1,06	1,9
205	4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-propil-ciclohexilamina	B	380,35	3,84	1,5
206	N-[4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]ciclohexil]-1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilamina	E	456,26	1,02	1,1
207	N-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	410,32	1,05	1,5
208	4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)ciclohexilamina	E	436,33	1,03	3,0
209	4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-(2-tiomorfolin-4-iletil)ciclohexilamina	E	467,33	1,02	3,2
210	N-{4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilamina	E	460,2	1,00	1,1
211	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)ciclohexilamina	E	442,33	1,07	2,2
212	N-ciclopropil-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	382,23	1,02	1,7
213	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-propil)ciclohexilamina	E	384,26	1,03	1,4
214	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-metoxietil)ciclohexilamina	E	400,24	1,02	1,6

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
215	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(3-metoxipropil)-ciclohexilamina	E	414,27	1,03	2,8
216	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(tetrahidrofuran-2-metil)ciclohexilamina	E	426,27	1,03	1,7
217	N-(2-etilsulfaniletíl)-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	430,27	1,05	2,3
218	N-ciclopentil-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	410,27	1,05	2,8
219	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-metoxi-1-metil-etil)ciclohexilamina	E	414,29	1,03	2,4
220	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-tetrahidropiran-4-iletíl)ciclohexilamina	E	454,32	1,03	2,4
221	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)ciclohexilamina	E	414,29	1,03	2,3
222	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-[1-(metoximetil)propil]ciclohexilamina	E	428,32	1,05	3,1
223	N-(3-etoxipropil)-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	428,32	1,05	3,1
224	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-morfolin-4-iletíl)ciclohexilamina	E	455,34	0,98	3,5
225	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(3-isopropoxipropil)-ciclohexilamina	B	442,41	3,97	3,9
226	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-metilsulfaniletíl)ciclohexilamina	E	416,26	1,03	2,4
227	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-tiomorfolin-4-iletíl)ciclohexilamina	E	471,3	1,00	4,3
228	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(3-tetrahidrofuran-3-ilpropil)ciclohexilamina	E	454,32	1,03	2,2
229	N-(3-ciclopentoxipropil)-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	468,35	1,09	6,0
230	N-butil-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-ciclohexilamina	E	398,29	1,05	2,9
231	N-{4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}tetrahidropiran-4-ilamina	E	426,28	1,01	4,1
232	4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]-N-(2-isopropilsulfaniletíl)ciclohexilamina	E	444,29	1,07	5,9

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
233	2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}acetamida	E	478,32	1,23	30
234	3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}propanamida	E	492,33	1,12	0,1
235	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}acetamida	E	478,3	1,14	1,5
236	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-pirazol-1-il-acetamida	E	450,29	1,20	0,1
237	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-([1,2,4]triazol-1-il)propanamida	E	465,29	1,15	0,2
238	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-butanamida	E	442,24	1,23	0,1
239	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}cloropropanocarboxamida	E	410,25	1,23	0,1
240	3,3,3-trifluoro-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}propanamida	E	452,21	1,25	0,1
241	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-metilsulfanil-acetamida	E	430,22	1,24	0,04
242	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida	E	465,25	1,25	0,5
243	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-metoxi-propanamida	E	428,23	1,20	0,7
244	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}ciclobutanocarboxamida	E	424,27	1,26	0,1
245	2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}acetamida	E	495,37	1,25	0,3
246	3-fluoro-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}piridina-4-carboxamida	E	465,25	1,24	0,1
247	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-metil-tiazol-4-carboxamida	E	467,25	1,28	0,3
248	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propanamida	E	480,26	1,21	0,2
249	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida	E	465,25	1,22	1,1
250	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-(3-metilpirazol-1-il)acetamida	E	464,3	1,22	0,8

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
251	2,2-difluoro-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida	E	446,24	1,25	5,0
252	2-ciclopropil-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}acetamida	E	424,29	1,24	0,3
253	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-pirazol-1-il-propanamida	E	464,3	1,20	0,3
254	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)propanamida	E	506,34	1,17	0,3
255	(R)-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-metoxi-propanamida	E	428,27	1,24	0,2
256	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-([1,2,4]triazol-1-il)acetamida	E	451,27	1,16	0,1
257	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-(5-metilpirazol-1-il)propanamida	E	478,31	1,22	0,2
258	3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}propanamida	B	492,38	4,64	0,2
259	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-3-metilsulfonyl-propanamida	E	476,21	1,17	0,1
260	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-2-(trifluorometilsulfanil)acetamida	E	484,2	1,28	0,4
261	N-{trans-4-[2-(2-fluorofenil)croman-6-iloxi]ciclohexil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	E	450,26	1,20	0,3
262	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida	A	428,18	1,29	0,2
263	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-(isoxazol-5-ilmetil)ciclohexanocarboxamida	A	465,17	1,35	0,1
264	N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	A	440,19	1,25	0,2
265	cis-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida	A	443,2	1,38	0,4
266	trans-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-N-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida	A	443,2	1,39	0,3
267	(2-hidroxi-etil) amida del ácido trans-4-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico	A	410,2	1,28	0,2
268	(2-hidroxi-etil) amida del ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico	E	410,3	1,16	0,15

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
269	(2-hidroxi-etil) amida del ácido cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico, esteroisómero 1 (2)	A	410,2	1,28	0,4
270	(2-hidroxi-etil) amida del ácido cis-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico, esteroisómero 2 (2)	A	410,2	1,28	0,1
271	ácido 2-{trans-4-[2-(o-tolil)croman-6-iloxi]ciclohexilamino}acético	A	396,17	1,17	0,8
272	N-carbamoilmetil-4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	A	441,16	1,27	0,4
273	N-dimetilcarbamoilmetil-4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	A	469,19	1,32	0,6
274	N-[2-(dimetilsulfamoil)etil]-4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	A	519,18	1,35	0,6
275	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-[2-(metilsulfamoil)etil]ciclohexanocarboxamida	A	505,16	1,32	0,4
276	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxiopropil)ciclohexanocarboxamida	A	442,19	1,31	0,6
277	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-[2-(metanosulfonamido)etil]ciclohexanocarboxamida	D	505	4,42	0,3
278	2-hidroxi-N-[trans-4-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclohexil]acetamida	A	382,18	1,26	0,2
279	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxiciclopentil)ciclohexanocarboxamida, esteroisómero 1 (2)	A	468,24	1,34	0,7
280	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxiciclopentil)ciclohexanocarboxamida, esteroisómero 2 (2)	A	512,36 [M-H+ HCO ₂ H] ⁻	1,37	0,1
281	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-metilcarbamoilmetil-ciclohexanocarboxamida	A	455,21	1,29	0,5
282	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-(3-metilsulfanilbutil)ciclohexanocarboxamida	E	486,16	1,42	0,4
283	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	E	492,19	1,36	0,6
284	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-{{(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil}metil}ciclohexanocarboxamida	E	496,19	1,39	0,8
285	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-{{(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil}ciclohexanocarboxamida, mezcla esteroisomérica 1	E	482,17	1,36	0,5

ES 2 614 050 T3

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
286	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)ciclohexanocarboxamida, mezcla esteroisomérica 2	E	482,18	1,36	0,5
287	4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)croman-6-iloxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)ciclohexanocarboxamida, mezcla esteroisomérica 3	E	482,18	1,38	0,1
288	N-(2-hidroxietil)-4-[7-metil-2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	E	424,13	1,35	1,9
289	N-(isoxazol-5-ilmetil)-4-[7-metil-2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	E	461,12	1,41	1,3
290	N-[2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil]-4-[7-metil-2-(o-tolil)croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	E	488,17	1,41	1,5
291	4-(5-cloro-2-fenil-croman-6-iloxi)-N-(2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida	E	430,09	1,30	1,1
292	4-(5-cloro-2-fenil-croman-6-iloxi)-N-(isoxazol-5-ilmetil)ciclohexanocarboxamida	E	467,1	1,36	1,9
293	4-(5-cloro-2-fenil-croman-6-iloxi)-N-[(2-etil-2H-pirazol-3-il)metil]ciclohexanocarboxamida	E	494,12	1,36	4,7
294	4-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida	B	444,23	4,28	1,3
295	4-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)croman-6-iloxi]-N-(isoxazol-5-ilmetil)ciclohexanocarboxamida	B	481,18	4,68	1,1
296	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-4-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	E	508,2	1,30	0,9
297	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-4-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	E	474,22	1,34	0,5
298	N-(isoxazol-5-ilmetil)-4-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	E	447,15	1,34	1,4
299	N-(2-hidroxietil)-4-(3-metil-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxamida	E	410,15	1,28	1,9
300	N-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-4-[2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-croman-6-iloxi]-ciclohexanocarboxamida	E	508,18	1,34	0,4
301	4-[2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)croman-6-iloxi]-N-(isoxazol-5-ilmetil)ciclohexanocarboxamida	E	481,12	1,33	0,2
302	4-[2-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)croman-6-iloxi]-N-(2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida	E	444,14	1,27	0,4

Ej. N°	Nombre del compuesto	LC/ MS	MS (1)	Tr	NCX1inv Cl ₅₀
303	mono-éster (2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]etil) del ácido fosfórico, sal disódica	E	490,28	1,22	0,1
304	hidrocloruro de (1R,3R)-3-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclopentilamina	A	310,18	0,96	0,6
305	hidrocloruro de [3-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclopentilmetil]amina	E	323,97	0,98	1,5
306	hidrocloruro de cis-3-(2-fenilcroman-6-iloxi)ciclobutilamina	E	296,3	0,96	1,6

(1) Ion observado $[M+H]^+$, a menos que se especifique de otro modo

(2) En caso de que un compuesto haya sido obtenido como estereoisómero 1 y estereoisómero 2, uno de ellos tiene la configuración R y el otro la configuración S, con respecto a la posición 2 en el anillo de cromoano

(3) Inhibición en % a 10 μ M; valor Cl₅₀ no determinado

5 Datos de RMN ejemplares de de los compuestos de ejemplo.

Ejemplo n° 156

¹H-RMN (400 MHz): δ (ppm) = 1,41 (4H, m), 1,98 (3H, m), 2,11 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,75 (1 H, m), 3,02 (2H, m), 4,12 (1 H, m), 5,15 (1 H, dd), 6,74 (3H, m), 7,24 (3H, m), 7,41 (1 H, m).

10 ejemplo n° 158

¹H-RMN (400 MHz): δ (ppm) = 1,28 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,88 (3H, m), 2,11 (3H, m), 2,22 (1 H, m), 2,32 (3H, s), 2,75 (1 H, m), 2,96 (1 H, m), 4,12 (1 H, m), 4,42 (2H, d), 5,17 (1 H dd), 6,28 (1 H, s), 6,72 (3H, m), 7,21 (3H, m), 7,43 (1 H, m), 8,48 (2H, m).

15 Ejemplo n° 159

¹H-RMN: δ (ppm) = 1,47 (4H, m), 1,90 (2H, m), 2,00 (3H, m), 2,15 (1 H, m), 2,70 (1 H, m), 2,95 (1 H, m), 3,54 (2H, m), 3,67 (1 H, m), 4,16 (1 H, m), 5,05 (1 H, dd), 6,72 (3H, m), 7,38 (1 H, m), 7,41 (4H, m), 8,48 (1 H, d).

Ejemplo n° 177

20 ¹H-RMN: δ (ppm) = 1,40 (1 H, m), 1,58 (2H, m), 1,78, (1 H, m), 1,98 (3H, m), 2,18 (7H, m), 2,25 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,77 (1 H, m), 3,03 (1 H, m), 3,19, (1 H, m), 3,97 (2H, m), 4,13 (0.5H, m), 4,48 (0.5H, m), 5,17 (1 H, dd), 6,73 (3H, m), 7,22 (3H, m), 7,40 (1 H, m).

Ejemplo n° 180

25 ¹H-RMN: δ (ppm) = 1,48 (4H, m), 1,95 (8H, m), 2,15 (1 H, m), 2,28 (1 H, m), 2,70 (1 H, m), 2,93 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 3,51 (2H, m), 3,65 (1 H, m), 4,10 (1 H, t), 4,18 (1 H, m), 5,05 (1 H, dd), 6,73 (3H, m), 7,42 (1 H, m), 7,40 (4H, m), 8,45 (1 H, d).

Ejemplo n° 268

30 ¹H-RMN (400 MHz): δ (ppm) = 1,28 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,88 (1 H, m), 2,11 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,38 (1 H, m), 2,73 (1 H, dd), 2,96 (1 H, m), 3,12 (2H, dt), 3,38 (4H, m), 4,12 (1 H, m), 4,68 (1 H, t), 5,17 (1 H, dd), 6,72 (3H), 7,21 (3H), 7,43 (1 H), 7,79 (1 H, t).

Ejemplo n° 303

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 1,45 (4H, m), 1,93 (2H, m), 2,08 (1 H, m), 2,18 (3H, m) 2,30 (1 H, m), 2,81 (1 H, m), 3,02 (1 H, m), 3,35 (2H, t), 3,80 (2H, m), 4,42 (1 H, m), 5,30 (1 H, dd), 6,81 (2H, m), 6,90 (1 H, m), 7,29 (3H, m), 7,48 (1 H, m).

5 Ejemplos farmacológicos

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

El intercambiador de sodio/calcio NCX1 puede transportar iones calcio e iones sodio a través de la membrana celular. El transporte es un intercambio de Ca²⁺ y Na⁺ en dos direcciones dependiendo del potencial de membrana y de los gradientes iónicos. En la primera dirección, denominada "modo directo" o "modo de exportación de calcio", el Ca²⁺ se transporta fuera de la célula y el Na⁺ se transporta dentro de la célula. En la otra dirección, denominada "modo inverso" o "modo de importación de calcio", las direcciones del transporte son al contrario. El efecto de los compuestos de la invención sobre el NCX1 se determinó en células CHO que expresaban de manera estable el NCX1 humano (símbolo génico SLC8A1; véase el documento WO 2009/115238). El ensayo está basado en el control de concentraciones de Ca²⁺ intracelular usando un colorante fluorescente sensible a calcio que se detectó mediante un dispositivo FLIPR (Lector de Placa de Formación de Imágenes Fluorométrico, Molecular Devices).

Tecnología del ensayo - modo inverso

El ensayo se basó en el control de concentraciones de Ca²⁺ intracelular usando el colorante Fluo-4 sensible a calcio. Células CHO que expresaban NCX1 se cargaron con el colorante por medio del éster acetoximetílico Fluo-4 AM (Invitrogen, F14202), que se escinde intracelularmente por actividad esterasa para producir las especies cargadas de Fluo-4 libre. Después de un periodo de incubación con el compuesto de ensayo, se añadió Gramicidina (Sigma, G5002). La Gramicidina es un ionóforo para iones Na⁺ que media en un aumento de iones Na⁺ intracelulares. Por consiguiente, los iones Na⁺ intracelulares están intercambiados frente a iones Ca²⁺ extracelulares (flujo de entrada Ca²⁺, modo inverso). La elevación intracelular de iones Ca²⁺ se detectó midiendo la fluorescencia de Fluo-4 a una longitud de onda de 520 nm mediante un dispositivo FLIPR.

En resumen, para el ensayo de transporte en modo inverso, se sembraron 18000 células por pocillo en una microplaca de 96 pocillos (Corning COSTAR 3904) y se incubaron durante una noche en medio de cultivo (1X Nut Mix F12 (Ham) (Gibco, 21765-029); suero fetal de ternero al 10% (v/v) (PAA Gold, A15-649); Geneticina 450 µg/ml (Gibco, 10131-027)). Se utilizó un volumen total de 100 µl de medio por pocillo. Para la preparación del ensayo FLIPR, el medio de cultivo se retiró de las placas y en cada pocillo se añadieron 100 µl de disolución colorante (2 µM Fluo-4 AM; Pluronic F-127 al 0,02% (v/v) (20%, Invitrogen, P3000MP); disolución de albúmina bovina al 0,1% (v/v) (30% (v/v), Sigma, A9205) en tampón de ensayo (NaCl 133,8 mM (Sigma, S5886); KCl 4,7 mM (Sigma, P3911); MgCl₂ 1,25 mM (Merck, 1.05833.0250); CaCl₂ 3,5 mM (Merck, 1.02083.0250); glucosa 5 mM (Sigma, G7021); Hepes 10 mM (Sigma, H4034); Pluronic F-127 al 0,01% (v/v) (5%, Sigma, P2443); Probenecid 2,5 mM (Maybridge, SB00915EB); pH 7,4)). Las placas se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 80 min. Después del periodo de incubación, la disolución con colorante se eliminó y los pocillos se lavaron con 100 µl de tampón de ensayo. Después, 80 µl de una disolución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo en diferentes concentraciones se añadió a los pocillos. Las placas se incubaron a 16°C durante 45 min. Mientras tanto, se preparó una solución de 60 µM de Gramicidina en tampón de ensayo (4 °C) y se conservó en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos (microplaca de 96 pocillos, polipropileno, en forma de U (Greiner Bio-One, 650201)) a 4°C hasta comenzar la medición. El control de fluorescencia se realizó a 240 puntos de medición con intervalos de medición de 2 s. Después del quinto punto de medición, se añadieron 40 µl de la disolución de Gramicidina a cada pocillo de las placas de ensayo para proporcionar una concentración final de Gramicidina de 20 µM. Para la determinación de los valores de CI₅₀ se restó el valor de fluorescencia mínimo del valor de fluorescencia máximo para todos los puntos de medición. Se realizó el cálculo de los valores CI₅₀ mediante las inhibiciones porcentaje de flujo de entrada de Ca²⁺ en las células (modo inverso) efectuado por el compuesto de ensayo en Biost@t Speed 2.0. En la Tabla 1 se proporcionan los resultados obtenidos con los compuestos de la invención.

Tecnología de ensayo, modo directo

El ensayo se basa en el control de concentraciones de Ca²⁺ intracelular usando el Kit de Ensayo para Calcio PBX de BD (Becton, Dickinson and Company) con el colorante de indicador de calcio 51-9000177BKa (BD, 640177). Células CHO que expresaban NCX1 se cargaron con el colorante y después de un periodo de preincubación con el compuesto de ensayo, se añadió ionomicina (Calbiochem, 407950). La ionomicina es un ionóforo para iones Ca²⁺ que media en un aumento de iones Ca²⁺ intracelulares. Por consiguiente, los iones Ca²⁺ intracelulares están intercambiados frente a iones Na⁺ extracelulares (flujo de salida de Ca²⁺, modo directo). La disminución de iones Ca²⁺ intracelulares se detectó midiendo la fluorescencia del colorante indicador de calcio a una longitud de onda de 520 nm mediante un dispositivo FLIPR.

Brevemente, de manera similar que para el modo inverso, para el ensayo de transporte de modo directo, se sembraron 18000 células por pocillo en una microplaca de 96 pocillos (Corning COSTAR 3904) y se incubó durante una noche en medio de cultivo (véase anteriormente). Se usó un volumen total de 100 µl de medio por pocillo. Para

la preparación del ensayo FLIPR, el medio de cultivo se retiró de las placas y se añadieron 100 μ l de tampón de ensayo (NaCl 133,8 mM (Sigma, S5886); KCl 4,7 mM (Sigma, P3911); MgCl₂ 1,25 mM (Merck, 1.05833.0250); CaCl₂ 3,5 mM (Merck, 1.02083.0250); glucosa 5 mM (Sigma, G7021); Hepes 10 mM (Sigma, H4034); pH 7,4)) a cada pocillo en una etapa de lavado. Se retiró el tampón de ensayo y se añadieron a los pocillos 100 μ l de una disolución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo en diferentes concentraciones. Adicionalmente, a cada pocillo se añadieron 100 μ l de disolución colorante (colorante indicador de calcio 0,09% (v/v), potenciador de señal a 9,1% (v/v) (del Kit de Ensayo de Calcio PBX); en tampón de ensayo). Las placas se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Mientras tanto, se preparó una disolución de ionomicina 10 μ M en tampón de ensayo (que adicionalmente contenía suero fetal de ternero a 0,05% (véase anteriormente); 4 °C) y se conservó en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos (microplaca de 96 pocillos, polipropileno, con forma de U (Greiner Bio-One, 650201)). El control de fluorescencia se realizó a 60 puntos de medición con intervalos de medición de 2 s. Después del quinto punto de medición, se añadieron 50 μ l de la disolución de ionomicina a cada pocillo de la placa de ensayo para proporcionar una concentración final de ionomicina de 2 μ M. Para la determinación de los valores Cl₅₀ se restó el valor de fluorescencia mínimo del valor de fluorescencia máximo por quince a cincuenta y cinco de los puntos de medición. El cálculo de los valores Cl₅₀ mediante las inhibiciones porcentaje de flujo de salida de Ca²⁺ en las células (modo directo) efectuado por el compuesto de ensayo se realizó en Biost@t Speed 2.0. En la Tabla 2 se proporcionan los resultados obtenidos con los compuestos de la invención. En la Tabla 2, "NCX1dir Cl₅₀" significa el valor de Cl₅₀ para la inhibición del NCX1 en el modo directo (en μ M (micromol/litro)).

20

Tabla 2. Valores de Cl₅₀ para la inhibición del NCX1 en modo directo mediante compuestos ejemplo

Ejemplo número	NCX1dir Cl ₅₀	Ejemplo número	NCX1dir Cl ₅₀
156	1,5	267	4,4
158	2,2	268	0,5
159	2,5	269	3,1
177	0,2	270	1,0
180	10	303	2,5

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

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

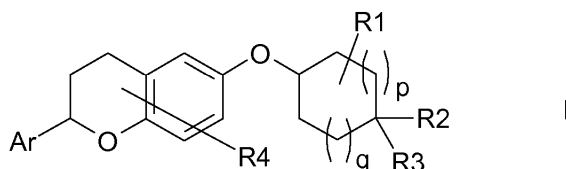
ES 2 614 050 T3

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

Ejemplo número	Dosis (mg por kg de peso corporal)	Aumento de contractilidad (%)	Ejemplo número	Dosis (mg por kg de peso corporal)	Aumento de contractilidad (%)
156	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	44% 110% 171%	180	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	26% 66% 99%
158	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	106% 139% 146%	268	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	108% 154% 179%
159	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	46% 104% 140%	303	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	69% 114% 172%
177	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	29% 81% 134%			

REIVINDICACIONES

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



5

en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;

10 R0 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-, y dos grupos R0 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en Ar, junto con los átomos de carbono que los portan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

15 R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

20 R2 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, fenil-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, HO- y alquil-(C₁-C₄)-O-;

o los grupos R2 y R3 juntos son oxo:

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

30 R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀), fenilo, Het1 y Het2, en donde el alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇), bicicloalquilo-(C₆-C₁₀) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y fenilo y Het1 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

35 o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het1 y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y fenilo y Het1 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

40 R8 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R9 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

R10 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

45 R20 se selecciona de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-

C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

5 R21 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R31-N(R32)-alquilo-(C₁-C₄), R34-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

10 R22 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, R33-O-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, NC-, R33-C(O)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

15 R24 es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R30 y R33 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

R31 y R32 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄)- y Het1-alquilo-(C₁-C₄),

20 o los grupos R31 y R32, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R31 y R32, comprende 0 ó 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

25 R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄)-, fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

30 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, a menos que se especifique otra cosa;

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

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

35 p y q se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en 0 y 1;

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

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

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

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

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;

R0 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-;

50 R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R2 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -alquil-(C₁-C₆)-C(O)-O-, Het1-C(O)-O-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)-, R7-S(O)₂-N(R8)-, R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

5 R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇) y fenilo;

o los grupos R2 y R3 juntos son oxo:

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

10 R5 y R6 se seleccionan independientemente el uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), Het1 y Het2, en donde el alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y Het1 está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

15 o los grupos R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R5 y R6, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

20 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), fenilo, Het1 y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes, y fenilo y Het1 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R8 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R9 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

25 R10 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

R20 se selecciona de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)-, R34-O-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

30 R21 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R31-N(R32)-alquilo-(C₁-C₄), R34-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R24, flúor, HO-, oxo, alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R30-C(O)-O-, R30-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

35 R22 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, R33-O-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, NC-, R33-C(O)- y R31-N(R32)-C(O)-;

40 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R30 y R33 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄) y Het1-alquilo-(C₁-C₄);

R31 y R32 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), fenil-alquilo-(C₁-C₄)- y Het1-alquilo-(C₁-C₄),

45 R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄)-;

50 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, a menos que se especifique otra cosa;

Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que

comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

p y q se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en 0 y 1;

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

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

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

15 3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R₀ iguales o diferentes;

R₀ se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, cicloalquil-(C₃-C₇)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₄)-O-;

20 R₁ es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

R₂ se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, R₅-N(R₆)-, R₇-C(O)-N(R₈)-, R₉-N(R₁₀)-C(O)-N(R₈)- y R₅-N(R₆)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R₂₀ iguales o diferentes;

25 R₃ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo-(C₃-C₇) y fenilo;

o los grupos R₂ y R₃ juntos son oxo:

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

30 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente el uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het₂, en donde el alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R₂₀ iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het₂ están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R₂₁ iguales o diferentes;

35 o los grupos R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que porta R₅ y R₆, comprende 0 ó 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R₂₁ iguales o diferentes;

40 R₇ se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het₂, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R₂₀ iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het₂ están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R₂₁ iguales o diferentes,

R₈ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R₉ se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

R₁₀ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆) y cicloalquilo-(C₃-C₇);

45 R₂₀ se selecciona de la serie que consiste en R₂₄, flúor, HO-, oxo, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, R₃₀-C(O)-O-, R₃₀-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R₃₁-N(R₃₂)-, R₃₃-C(O)-N(R₃₂)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R₃₂)-, R₃₁-N(R₃₂)-C(O)-, R₃₄-O-C(O)- y R₃₁-N(R₃₂)-S(O)₂-;

R₂₁ se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R₃₁-N(R₃₂)-alquilo-(C₁-C₄), R₃₄-O-C(O)-alquilo-(C₁-C₄), R₂₄, flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R₃₁-N(R₃₂)-, R₃₃-C(O)-N(R₃₂)- y R₃₁-N(R₃₂)-C(O)-;

R22 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, NC-, R33-C(O)- y R31-N(R32)-C(O)-;

5 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R30 y R33 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

10 R31 y R32 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄);

15 Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

p y q se seleccionan independientemente uno de otro de la serie que consiste en 0 y 1;

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

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

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

4. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

30 Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R0 iguales o diferentes;

R0 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇), -alquil-(C₁-C₆)-O- y cicloalquil-(C₃-C₇)-O-;

R1 es hidrógeno o uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);

35 R2 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), HO-, R5-N(R6)-, R7-C(O)-N(R8)- y R5-N(R6)-C(O)-, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes;

R3 es hidrógeno;

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

40 uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde el alquilo-(C₁-C₆) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

45 R7 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde alquilo-(C₁-C₆) está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes, y cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

R8 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₄);

R20 se selecciona de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-

O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)-, R31-N(R32)-C(O)- y R31-N(R32)-S(O)₂-;

5 R21 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R31-N(R32)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

R22 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;

10 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;

R33 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆);

15 R31 y R32 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquil-(C₃-C₇)-alquilo-(C₁-C₄);

Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

20 p y q son 1;

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

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

5. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R2 se selecciona de la serie que consiste en R5-N(R6)- y R7-C(O)-N(R8)-.

30 6. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R2 es R5-N(R6)-C(O)-.

35 7. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R3 es hidrógeno.

8. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 y 7, en donde

Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R0 iguales o diferentes;

40 R0 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₆) y -alquil-(C₁-C₆)-O-;

R1 es hidrógeno;

R2 es R5-N(R6)-C(O)-;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

45 uno de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆), y el otro de los grupos R5 y R6 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₇) y Het2, en donde el alquilo-(C₁-C₆) están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R20 iguales o diferentes y cicloalquilo (C₃-C₇) y Het2 están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R21 iguales o diferentes;

- R20 se selecciona de la serie que consiste en R24, flúor, HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)₂-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;
- 5 R21 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₄), HO-alquilo-(C₁-C₄), R31-N(R32)-alquilo-(C₁-C₄), flúor, HO-, alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;
- R22 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo-(C₁-C₄), HO-alquil-(C₁-C₄)-, cicloalquilo-(C₃-C₇), HO-, -alquil-(C₁-C₆)-O-, -cicloalquil-(C₃-C₇)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, alquil-(C₁-C₆)-S(O)_n-, R31-N(R32)-, R33-C(O)-N(R32)- y R31-N(R32)-C(O)-;
- 10 R24 es un anillo monocíclico de 3 miembros a 7 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o es aromático y comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R22 iguales o diferentes;
- R33 se selecciona de la serie que consiste en alquilo-(C₁-C₆);
- 15 R31 y R32 se seleccionan independientemente el uno del otro de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo-(C₁-C₆);
- Het2 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos de anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 20 n se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números n son independientes entre sí;
- p y q son 1;
- en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo-(C₁-C₄);
- 25 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de otros sustituyentes cualesquiera que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se selecciona de la serie que consiste en:
- 30 trans-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexilamina,
 N-(isoxazol-5-ilmetil)-4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexancarboxamida,
 2-amino-N-[trans-4-((S)-2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida,
 4-(2-o-tolil-croman-6-iloxi)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-ilmetil)-ciclohexilamina,
 (S)-N-[trans-4-(2-fenil-croman-6-iloxi)-ciclohexil]-pirrolidina-2-carboxamida,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido trans-4-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico,
 35 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido cis-4-((R)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido cis-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico y
 mono-éster-(2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etilico) del ácido fosfórico,
 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es (2-hidroxi-etil)-amida del ácido trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarboxílico.
11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es mono-éster-(2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etilico) del ácido fosfórico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es mono-éster-(2-[[trans-4-((S)-2-o-tolil-croman-6-iloxi)-ciclohexanocarbonil]-amino]-etilico) del ácido fosfórico, sal disódica.
13. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como un producto farmacéutico.
- 50 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 5 15. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como un inhibidor del intercambiador de sodio y calcio (NCX), o en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, ictus, demencia, hipertensión, isquemia cardíaca insuficiencia renal, choque o trastornos relacionados con la edad.