

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 438**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 319/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2013 PCT/EP2013/060172**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171318**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13723767 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2850070**

54 Título: **Derivados de benzo[1,3]dioxina y su uso como antagonistas de LPAR5**

30 Prioridad:

18.05.2012 EP 12305553

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

12.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAZARÉ, MARC;
KOZIAN, DETLEF;
BOSSART, MARTIN;
CZECHTIZKY, WERNGARD y
EVERS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

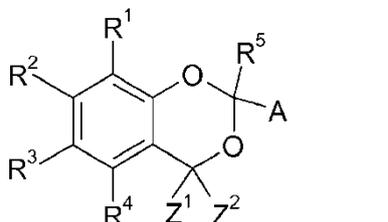
ES 2 649 438 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzo[1,3]dioxina y su uso como antagonistas de LPAR5.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



5 en donde los restos A, R¹ a R⁵, Z¹ y Z² tienen los significados a continuación. Los compuestos de fórmula I son compuestos activos farmacológicamente valiosos para usar en el tratamiento de diversos trastornos. Los compuestos de fórmula I presentan un fuerte efecto de antiagregación en las plaquetas y por lo tanto un efecto antitrombótico y son adecuados, por ejemplo, para terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares como enfermedades tromboembólicas o reestenosis. Además, los compuestos de fórmula I inhiben la activación mediada por LPA de mastocitos y células de la microglía. Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de LPA LPAR5 de plaquetas (GPR92) y en general se pueden aplicar en afecciones en las que está presente una activación indeseada del receptor de LPA LPAR5 de plaquetas, el receptor de LPA LPAR5 de mastocitos o el receptor de LPA LPAR5 de células de la microglía, o para cuya cura o prevención se desea una inhibición del receptor de LPA LPAR5 de plaquetas, mastocitos o células de la microglía. La invención se refiere además a procedimientos para preparar compuestos de fórmula I, su uso, en particular como principios activos en medicamentos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

En el mundo industrializado, las complicaciones trombóticas son una de las causas principales de muerte. Los ejemplos de afecciones asociadas con la formación de trombos patológicos incluyen la trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa y arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio agudo, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia y púrpura citopénica trombótica. También durante o después de procedimientos invasivos, que incluyen la inserción de dispositivos endovasculares y prótesis, endarterectomía carotídea, angioplastia, cirugía de CABG (injerto de derivación de arteria coronaria), cirugía de injerto vascular, y colocación de endoprótesis vasculares, se pueden producir complicaciones trombóticas y de reestenosis.

La agregación de plaquetas tiene una función crítica en los sucesos trombóticos intravasculares. Las plaquetas pueden ser activadas por mediadores liberados de las células de la circulación y células endoteliales dañadas que revisten el vaso o por moléculas de la matriz subendotelial expuestas tales como colágeno, ácido lisofosfatídico o por trombina, que se forma en la cascada de coagulación. Después de activación, las plaquetas, que normalmente circulan libremente en la vasculatura, y otras células, se acumulan en el sitio de una lesión del vaso para formar un trombo y reclutan más plaquetas en el trombo que se desarrolla. Durante este proceso, los trombos pueden crecer hasta un tamaño suficiente para bloquear parcial o completamente los vasos sanguíneos arteriales. En las venas también se pueden formar trombos en zonas de estasis o flujo sanguíneo lento. Estos trombos venosos pueden crear émbolos que viajan a través del sistema circulatorio, ya que se desprenden fácilmente porciones de los mismos. Estos émbolos que viajan pueden bloquear otros vasos, tales como arterias pulmonares o coronarias, que pueden dar los resultados patológicos mencionados antes tales como embolia pulmonar o coronaria. En resumen, para los trombos venosos, la morbilidad y mortalidad aparecen principalmente después de embolización o bloqueo distante de vasos, mientras que los trombos arteriales producen afecciones patológicas graves por bloqueo local.

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un fosfolípido bioactivo importante con una amplia variedad de funciones celulares. Los niveles de LPA están estrechamente regulados por su síntesis, controlada por dos rutas diferentes. La primera consiste en la actividad de la fosfolipasa D (PLD) y la fosfolipasa A2 (PLA₂), la segunda consiste en la actividad de la PLA₂ y la lisofosfolipasa D (lysoPLD). El LPA usado más habitualmente en la práctica de laboratorio es el LPA 18:1 (1-*acil*-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato). Sin embargo, existen muchas otras formas de LPA en el organismo, con longitud variable de la cadena de ácido graso, diferentes grados de saturación y acoplamiento de la cadena de ácido graso con la cadena principal de glicerol, es decir, acoplamiento por un enlace éster o éter (Choi et al., *Ann Rev Pharmacol Toxicol* (2010), 50, 157-186). Una enzima clave para la síntesis de LPA es la autotaxina (ATX), Enpp2 en ratones. Se ha mostrado que la ATX tiene actividad de lysoPLD y que los ratones Enpp2^{-/-} mueren en el útero el día 9,5. Los ratones Enpp2^{-/-} presentan niveles plasmáticos de LPA reducidos (van Meeteren et al., *Mol Cell Biol* (2006), 26, 5015-5022). El LPA ejerce sus efectos biológicos extracelulares por la unión a receptores acoplados a proteína G. Hasta ahora, se han identificado cinco receptores de LPA diferentes, LPAR1 (EDG2), LPAR2 (EDG4), LPAR3 (EDG7), LPAR4 (GPR23) y LPAR5 (GPR92). Todos los receptores de LPA descritos pertenecen a la clase A (clase de tipo rodopsina) de los receptores acoplados a proteína G (GPCR).

El LPAR5 se ha identificado en ganglios de las raíces dorsales de ratón y humanos y se ha observado una menor percepción del dolor en ratones LPAR5^{-/-} (Oh et al., *J Biol Chem* (2008), 283, 21054-21064; Kinloch et al., *Expert Opin Ther Targets* (2005), 9, 685-698). El acoplamiento de LPAR a diferentes subunidades de proteínas G en diferentes tipos de células de acuerdo con la expresión diferencial de los diferentes receptores de LPA en la misma célula es la razón principal para la gran variedad de efectos biológicos del LPA. La influencia del LPA en la activación de plaquetas humanas se ha descrito a principios de la década de 1980. El 1-O-alkil-sn-glicero-3-fosfato (un alquil-LPA) se ha identificado como un activador más potente en plaquetas comparado con el oleil-LPA (Simon et al., *Biochem Biophys Res Commun* (1982), 108, 1743-1750). Estudios adicionales señalaban que el llamado receptor de alquil-LPA no es ni un receptor de LPA de tipo EDG ni GPR23 (Tokumura et al., *Biochem J* (2002), 365, 617-628; Noguchi et al., *J Biol Chem* (2003), 278, 25600-25606; Khandoga et al., *J Thromb Haemost* (2007), 5 Supplement 2: P-M-246 (ISTH 2007)). Cuando es expresado de forma transitoria en la línea celular de hepatoma de rata RH7777, el LPAR5 puede ser activado más fuertemente con alquil-LPA que con acil-LPA (Williams et al., *J Biol Chem* (2009), 284, 14558-14571). Estos datos estaban en línea con la activación mediada por LPA observada para las plaquetas de la sangre humana, en la que el efecto funcional del alquil-LPA, en términos de inducción de agregación de plaquetas, es más pronunciado que el efecto del acil-LPA. Además, los receptores de LPA LPAR4 y LPAR5 son altamente expresados por las plaquetas humanas (Amisten et al., *Thromb Res* (2008), 122, 47-57). En contraste con el LPAR5, que está acoplado a G_q, LPAR4 se acopla a G_s y por lo tanto se puede excluir que participe en la activación mediada por LPA de plaquetas humanas. Por consiguiente, se dijo que el LPAR5 era el receptor de LPA central responsable de la activación mediada por LPA en las plaquetas humanas (Khandoga et al., *Platelets* (2008), 19, 415-427). La alta expresión de LPAR5 en líneas de mastocitos humanos se ha demostrado, por ejemplo, Lundquist (Lundquist, *J Allergy Clin Immunol* (2008), 121, Suppl 1, Abstr 518), y otros análisis.

Los mastocitos son parte del sistema inmunitario y son generados como células precursoras en la médula ósea, que se diferencian en mastocitos maduros en el tejido localizado. Los mastocitos participan en una variedad de procesos fisiopatológicos que van desde la defensa antimicrobiana a la anafilaxis y artritis inflamatoria y por lo tanto se ha dicho que están relacionados con las respuestas alérgicas. Cuando se activan, los mastocitos se desgranulan y liberan una pléthora de mediadores (citoquinas tales como TNF α , MCP-1, Rantes) en el intersticio. Esto indica una contribución directa de los mastocitos al dolor neuropático por la liberación de mediadores alógenos después de la desgranulación.

Aparte de la función de los mastocitos descrita antes, el amplio espectro de funciones de los mastocitos explica por qué los mastocitos están implicados en una variedad de patologías aparte de las respuestas alérgicas, relacionadas con patologías con un componente inflamatorio. Estas enfermedades comprenden hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple y angiogénesis por nombrar solo algunas (Zuo et al., *Pain* (2003), 105, 467-479; Toews et al., *Biochim Biophys Acta* (2002), 1582, 240-250; Norby, *APMIS* (2002), 110, 355-371). El tratamiento de la línea de mastocitos humanos LAD2 con un ARN de horquilla corta que se dirige a LPAR5, regula por disminución la expresión de LPAR5 y atenúa MIP-1 β después de la activación del LPA (Lundquist, *J Allergy Clin Immunol* (2008), 121, Suppl 1, Abstr 518).

Los análisis del perfil de receptores de LPA en la línea de células de la microglía murina BV-2, confirmaron una alta expresión de LPAR5 en células de la microglía, que son, como los mastocitos, una población de células del sistema inflamatorio. El descubrimiento de que el LPAR5 tiene una alta expresión no solo en mastocitos sino también en células de la microglía subraya la función central del LPAR5 en el desarrollo y el progreso de trastornos inflamatorios, tales como la hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, angiogénesis y otros.

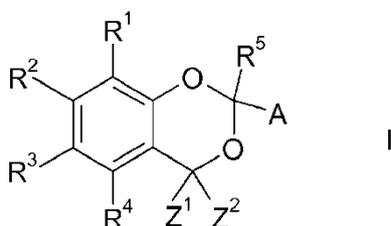
Experimentos adicionales confirmaban que en las plaquetas humanas y en los mastocitos humanos y células de la microglía el LPAR5 es el receptor de LPA clave responsable de la activación mediada por LPA. En vista de la importancia del LPAR5 para diferentes enfermedades, hay una necesidad de compuestos que inhiban eficazmente el LPAR5 y, por ejemplo, por consiguiente, que inhiban la activación de mastocitos o la activación de plaquetas en cuadros patológicos y permitan nuevas opciones terapéuticas para tratar trastornos. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar antagonistas de LPAR5, que antagonicen el efecto del LPA endógeno en su receptor LPAR5 y que tengan propiedades ventajosas, por ejemplo, estabilidad en el plasma y el hígado y selectividad frente a otros receptores cuyo agonismo o antagonismo no se desea. Este objetivo se logra de acuerdo con la invención proporcionando derivados de benzo[1,3]dioxina de fórmula I, que presentan excelente actividad antagonista de LPAR5 y son agentes favorables con alta biodisponibilidad, y se pueden usar para inhibir la agregación de plaquetas y tratar trastornos tromboembólicos, por ejemplo.

Gilmer J.F. et al., *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 14, No. 3, Oct. 2001, páginas 221-227, describe efectos antiplaquetas de derivados de mononitrato de isosorbida de la aspirina. Los derivados de aspirina son profármacos interesantes que sufren hidrólisis rápida en el plasma de conejo liberando aspirina y isosorbida-5-mononitrato (ISMN). Los derivados de aspirina descritos se consideran compuestos con toxicidad gástrica reducida. El documento WO 2005/000284 describe el uso de diaril-ureas para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), en particular para el tratamiento de la reestenosis.

En el documento GB 2022579 y en D. Humbert et al., *Eur. J. Med. Chem.* (1983), 18, 67-78, se describen algunos ácidos 4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico y sus ésteres de alquilo, en los que uno de los grupos que corresponde a

los grupos Z^1 y Z^2 en los compuestos de fórmula I, puede ser, entre otros, hidrógeno, alquilo que contiene hasta seis átomos de carbono o ciclohexilo, y el otro de dichos grupos puede ser, entre otros, hidrógeno, alquilo que contiene hasta seis átomos de carbono, ciclohexilo o fenilo, en donde el grupo fenilo así como el resto de benceno en el sistema de anillo benzo[1,3]dioxina independientemente entre sí están no sustituidos o sustituidos con un sustituyente seleccionado de la serie que consiste en halógeno, trifluorometilo, ciclohexilo, alquilo (C₁-C₃)-O-, alquilo (C₁-C₃)- y para-clorofenoxi. Se describen específicamente los compuestos en los que uno de los grupos que corresponde a Z^1 y Z^2 es ciclohexilo, ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico y su éster de metilo y el ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico. Para algunos de los compuestos descritos en el documento GB 2022579 y D. Humbert et al., en los que los grupos que corresponden a Z^1 y Z^2 no son ciclohexilo, se dan datos que muestran su actividad hipotrigliceridémica e hipocolesterolémica y en vista de la cual los compuesto se consideran útiles para el tratamiento de la hiperlipidemia. No se describe nunca ni se sugiere una actividad de los compuestos en la agregación de plaquetas en el documento GB 2022579 y en D. Humbert et al. Se describen otros ácidos 4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílicos y sus derivados, por ejemplo en J. A. Turner et al., *J. Agric. Food Chem.* (2002), 50, 4554-4566, que se refiere a inhibidores de la acetil-coenzima A carboxilasa herbicidas, o en el documento US 4056540 que se refiere a compuestos que tienen actividad anticonvulsiva y antiarrítmica.

Un objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula I, o cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables,



20 en donde

A se selecciona de la serie que consiste en R^{11} -O-C(O)-, R^{12} -N(R^{13})-C(O)- y Het^1 ;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), Ar-alquilo-(C₁-C₄)-, Ar, Het^2 , alquil-(C₁-C₄)-C(O)-, Ar-C(O)-, ciano, R^{14} -N(R^{15})-C(O)-, Het^3 -C(O)-, hidroxi, alquil-(C₁-C₄)-O-, Ar-O-, Ar-alquil-(C₁-C₄)-O-, alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n-, Ar-S(O)_n-, R^{11} -N(R^{12})-S(O)₂-, Het^3 -S(O)₂-, alquil-(C₁-C₄)-NH-, di(alquil-(C₁-C₄))N-, Ar-NH- y Ar-N(alquilo-(C₁-C₄))-;

25 y cualquiera de los grupos R^1 y R^2 , o los grupos R^2 y R^3 , o los grupos R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo carbocíclico que se selecciona de la serie que consiste en benceno y cicloalcano de 5 miembros a 7 miembros, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n-, y el anillo de cicloalcano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

30 R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

35 uno de los grupos Z^1 y Z^2 es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo, en donde todos los grupos cicloalquilo independientemente entre sí están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, y el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n-;

40 Ar es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n-;

45 Het^1 es un heterociclo monocíclico, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxi y oxo;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos

en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 5 Het³ es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el cual está unido Het³, y 0 o 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

n se selecciona de los números 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

- 10 con la condición de que el compuesto de fórmula I no es el ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico, éster metílico del ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico o ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

A se selecciona de la serie que consiste en R¹¹-O-C(O)-, R¹²-N(R¹³)-C(O)- y Het¹;

- 15 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), Ar-alquilo-(C₁-C₄)-, Ar, Het², alquil-(C₁-C₄)-C(O)-, Ar-C(O)-, R¹⁴-N(R¹⁵)-C(O)-, Het³-C(O)-, alquil-(C₁-C₄)-O-, Ar-O-, Ar-alquil-(C₁-C₄)-O-, alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n-, Ar-S(O)_n-, R¹¹-N(R¹²)-S(O)₂-, Het³-S(O)₂-, alquil-(C₁-C₄)-NH- y di(alquil-(C₁-C₄))N-,

- 20 y cualquiera de R¹ y R², o R² y R³, o R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo carbocíclico que se selecciona de la serie que consiste en benceno y cicloalcano de 5 miembros o 6 miembros, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), y el anillo de cicloalcano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 25 R⁵ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 30 uno de los grupos Z¹ y Z² es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo, en donde todos los grupos cicloalquilo independientemente entre sí están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, y el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n;

- 35 Ar es fenilo o un anillo heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n;

- 40 Het¹ es un heterociclo monocíclico, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, iguales o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo;

- 45 Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- 50 Het³ es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el cual está unido Het³, y 0 o 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

- n se selecciona de los números 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

y todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

A se selecciona de R^{11} -O-C(O)- o Het¹;

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), Ar-alquilo-(C₁-C₄)-, Ar, Het², alquil-(C₁-C₄)-C(O)-, Ar-C(O)-, R^{14} -N(R¹⁵)-C(O)-, Het³-C(O)-, alquil-(C₁-C₄)-O-, Ar-O-, Ar-alquil-(C₁-C₄)-O-, R^{11} -N(R¹²)-S(O)₂-, Het³-S(O)₂-, alquil-(C₁-C₄)-NH- y di(alquil-(C₁-C₄))N-,

10 y cualquiera de los grupos R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo carbocíclico que se selecciona de la serie que consiste en benceno y cicloalcano de 5 miembros o 6 miembros, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), y el anillo de cicloalcano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

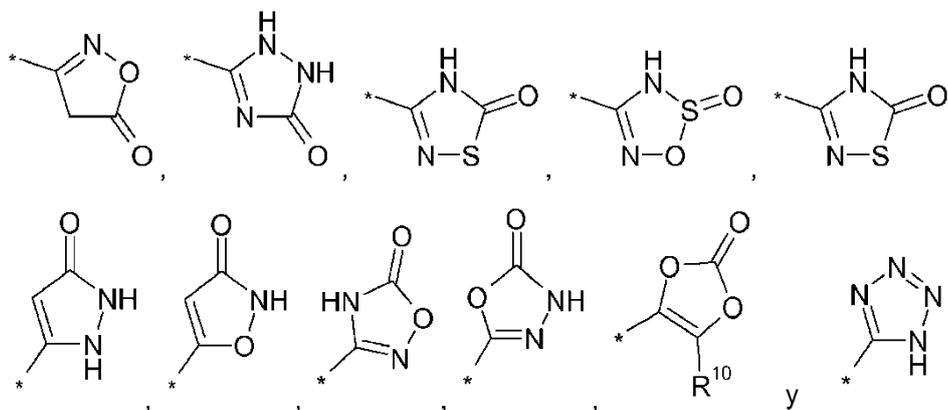
R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 15 R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

20 uno de los grupos Z^1 y Z^2 es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo, en donde todos los grupos cicloalquilo independientemente entre sí 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), y el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);

25 Ar es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos 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-;

Het¹ se selecciona de la serie que consiste en



en donde R^{10} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 30 Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo, iguales o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

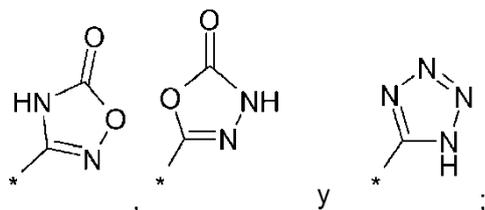
35 Het³ es un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el cual está unido Het³, y 0 o 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

40 y todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

A se selecciona de la serie que consiste en R¹¹-O-C(O)-,



- 5 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O-, perfluoroalquil-(C₁-C₄)-O-, fenilo, pirrolilo, piridinilo, piridinil-O-, pirrolidinil-S(O)₂-, morfolinilo, Ar-C(O)-, Ar-O-, di(alquil-(C₁-C₄))N-, Ar-alquilo-(C₁-C₄)- y Ar- alquil-(C₁-C₄)-O-,

- 10 y cualquiera de los grupos R¹ y R², o R² y R³, o R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo de benceno o un anillo de ciclohexano, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), y el anillo de ciclohexano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

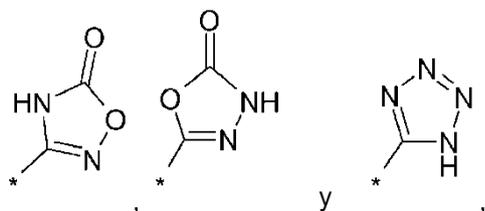
R⁵ es hidrógeno o metilo;

Z¹ y Z² son iguales y son cicloalquilo (C₃-C₈), o uno de los restos Z¹ y Z² es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro es hidrógeno o fenilo;

- 15 Ar es fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquil-(C₁-C₄)-O-;

y todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 En una realización, los compuestos de fórmula I se definen como antes, A es un resto seleccionado de la serie que consiste en R¹¹-O-C(O)- y Het¹, en otra realización A es R¹¹-O-C(O)-, y en otra realización A es HO-C(O)-. En una realización, el grupo Het¹ que representa A es uno o más de los grupos



- 25 en donde en las fórmulas de estos grupos, así como en las fórmulas de otros grupos específicos Het¹ que representan A, la línea marcada con un asterisco indica el enlace libre por el cual el grupo está unido al átomo de carbono del anillo que lleva el grupo A.

En una realización, los compuestos de fórmula I se definen como antes, y R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en uno cualquiera o más de los grupos

hidrógeno;

halógeno;

- 30 alquilo (C₁-C₄), en donde en una realización el alquilo (C₁-C₄) se selecciona de uno cualquiera o más de los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo;

alquil-(C₁-C₄)-O-, en donde en una realización el alquil-(C₁-C₄)-O- se selecciona de uno cualquiera o más de los grupos metil-O-, etil-O-, propil-O- y butil-O-;

Ar, en donde en una realización el Ar se selecciona de uno cualquiera o más de los grupos fenilo, pirrolilo y piridinilo;

- 35 Ar-C(O)-, en donde en una realización Ar-C(O)- es fenil-C(O)-, y en una realización no está sustituido o está sustituido, en otra realización está sustituido, por ejemplo, con uno o dos sustituyentes halógeno, por ejemplo sustituyentes cloro, y en otra realización Ar-C(O)- es un grupo benzoilo sustituido con cloro, por ejemplo Cl-fenil-C(O)-;

Ar-O-, en donde en una realización Ar-O- se selecciona de uno cualquiera o más de los grupos piridinil-O- y fenil-O-, y en una realización no está sustituido o está sustituido, en otra realización está sustituido, por ejemplo, con uno o dos sustituyentes halógeno, por ejemplo sustituyentes cloro, y en otra realización Ar-O- se selecciona de uno cualquiera o más de los grupos piridinil-O- y Cl-fenil-O-;

- 5 di(alquilo-(C₁-C₄))N-, en donde en una realización el di(alquilo-(C₁-C₄))N- se selecciona de uno cualquiera o más de los grupos (metil)₂N- y (etil)₂N-;

Ar-alquilo-(C₁-C₄)-, en donde en una realización el grupo Ar en el Ar-alquilo-(C₁-C₄)- es fenilo y en otra realización Ar-alquilo-(C₁-C₄)- es bencilo, y en una realización Ar no está sustituido o está sustituido, en otra realización está sustituido, por ejemplo, con uno o dos sustituyentes halógeno, por ejemplo, sustituyentes cloro;

- 10 Het³-S(O)₂-, en donde en una realización Het³-S(O)₂- es pirrolidinil-SO₂-;

Het², en donde en una realización Het² es morfolinilo;

alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con uno o más sustituyentes flúor, en donde en una realización dicho alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor es perfluoroalquilo (C₁-C₄) y en otra realización es trifluorometilo, es decir, F₃C-;

- 15 alquilo-(C₁-C₄)-O- que está sustituido con uno o más sustituyentes flúor, en donde en una realización dicho alquilo-(C₁-C₄)-O- sustituido con flúor es perfluoroalquilo-(C₁-C₄)-O- y en otra realización es trifluorometoxi, es decir, F₃C-O-;

y cualquiera de los grupos R¹ y R², o los grupos R² y R³, o los grupos R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo de benceno o un anillo de cicloalcano de 5 miembros a 7 miembros, en donde en una realización dicho anillo es un anillo de benceno o un anillo de ciclopentano o ciclohexano, y en otra realización un anillo de benceno o un anillo de ciclohexano, y en donde en una realización un anillo de benceno formado por dos grupos R¹, R², R³ y R⁴ no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo, uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), y un anillo de cicloalcano formado por dos grupos R¹, R², R³ y R⁴ no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo, uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄), y en otra realización un anillo formado por dos grupos R¹, R², R³ y R⁴ no está sustituido.

- 25 En general, el anillo carbocíclico que puede estar formado por cualquiera de los grupos R¹ y R², o los grupos R² y R³, o los grupos R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono que los llevan, en una realización se selecciona de la serie que consiste en benceno, ciclopentano y ciclohexano, en otra realización de la serie que consiste en benceno y ciclohexano. Puesto que en el caso de un anillo de cicloalcano formado por dos grupos R¹, R², R³ y R⁴ el doble enlace entre los dos átomos de carbono comunes a ambos anillos condensados se puede considerar que está contenido en ambos anillos, dicho anillo de cicloalcano también se puede considerar como un anillo de cicloalqueno.
- 30 En una realización, un anillo carbocíclico formado por dos grupos R¹, R², R³ y R⁴ no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización no está sustituido. En una realización, R¹, R², R³ y R⁴ tienen cualquiera de sus significados excepto que dos grupos R¹, R², R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono que los llevan no forman un anillo carbocíclico.

- 35 En una realización, uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno y los otros tienen cualquier significado especificado, en otra realización dos de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno y los otros tienen cualquiera de sus significados especificados.

En una realización, los compuestos de fórmula I se definen como antes y R⁵ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R⁵ es hidrógeno.

- 40 En una realización, los compuestos de fórmula I se definen como antes y R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización son hidrógeno.

En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₈) que representa Z¹ o Z² es un grupo cicloalquilo (C₄-C₈), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₅-C₈), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₅-C₇), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₆-C₇), en otra realización un grupo ciclohexilo, lo cuales están todos no sustituidos o sustituidos como se ha especificado. En una realización, el número de sustituyentes en un grupo cicloalquilo sustituido y en un grupo fenilo sustituido que representan Z¹ o Z² independientemente entre sí, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es uno, en otra realización es cero. En una realización, un grupo cicloalquilo que representa Z¹ o Z² no está sustituido. En una realización, los sustituyentes en un grupo cicloalquilo sustituido que representa Z¹ o Z² se seleccionan de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alquilo-(C₁-C₄)-O-, y en otra realización son sustituyentes alquilo (C₁-C₄). En una realización, los sustituyentes en un grupo fenilo sustituido que representa Z¹ o Z² se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquilo-(C₁-C₄)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄).

- 55 En una realización, los compuestos de fórmula I se definen como antes y uno de los grupos Z¹ y Z² es (cicloalquilo

(C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈), en otra realización uno de los grupos Z¹ y Z² es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo, en otra realización uno de los grupos Z¹ y Z² es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y cicloalquilo (C₃-C₈), en otra realización uno de los grupos Z¹ y Z² es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo, en otra realización los grupos Z¹ y Z² son grupos cicloalquilo (C₃-C₈) iguales o diferentes, y en otra realización los grupos Z¹ y Z² son grupos cicloalquilo (C₃-C₈) iguales, en donde todos grupos están no sustituidos o sustituidos como se ha especificado.

En una realización, el número de sustituyentes en un grupo Ar sustituido o en un grupo Het¹ sustituido o un grupo Het² sustituido o un grupo Het³ sustituido, es independientemente entre sí 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es uno, en otra realización es cero. En una realización, Ar es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, en otra realización Ar se selecciona de la serie que consiste en fenilo, piridinilo y tienilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y piridinilo, y en otra realización Ar es fenilo, en donde todos grupos están no sustituidos o sustituidos como se ha especificado. En una realización, los sustituyentes en un grupo Ar sustituido se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄).

En una realización, Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, en otra realización de la serie que consiste en N y O, y en otra realización Het² se selecciona de la serie que consiste en pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo y morfolinilo, y en otra realización Het² es morfolinilo. En una realización, Het² está unido por un átomo de carbono del anillo, en otra realización por un átomo de nitrógeno del anillo.

En una realización, Het³ es un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros o 6 miembros, el cual, además del átomo de nitrógeno del anillo por el que está unido Het³, comprende cero o uno, en otra realización cero, heteroátomos adicionales en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, en otra realización de la serie que consiste en N y O, y en otra realización Het³ se selecciona de la serie que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, y en otra realización Het² es pirrolidinilo.

En una realización, n se selecciona de los números 0 y 2, en otra realización n es 2.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona de la serie que consiste en

- 30 Ácido 4,4-diciclohexil-7-pirrol-1-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-7-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-7-dimetilamino-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 35 Ácido 4,4-diciclohexil-5,7-dimetoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-5-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 7-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 40 Ácido 4,4-diciclohexil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-terc-butil-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-yodo-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-trifluorometil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 45 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-2-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

- Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-5-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-piridin-4-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 5 Ácido 4,4-diciclohexil-6-(3-metoxi-fenoxi)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-(3-cloro-fenoxi)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-(4-cloro-benzoil)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-(piridin-3-iloxi)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 10 Ácido 4,4-diciclohexil-8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-5-etoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 7-butoxi-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6,8-dicloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 1,1-diciclohexil-1H-nafto[2,1-d][1,3]dioxina-3-carboxílico,
 15 Ácido 4,4-diciclohexil-6-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-7-metoxi-5-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 7-benciloxi-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 20 Ácido 4,4-diciclohexil-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-7-morfolin-4-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-4H-nafto[1,2-d][1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 25 Ácido 4,4-diciclohexil-5,7-difluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 1,1-diciclohexil-7,8,9,10-tetrahidro-1H-nafto[2,1-d][1,3]dioxina-3-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-8-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 8-terc-butil-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 10-bencil-4,4-diciclohexil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioxina-2-carboxílico,
 30 Ácido 4,4-diciclohexil-7-dietilamino-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-bromo-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4-cicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-bromo-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 35 Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclooctil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-dicicloheptil-6-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 6-bromo-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-1H-tetrazol,

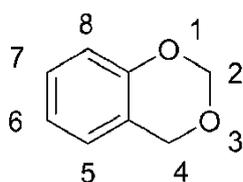
3-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,

5 Éster metílico del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico, y

5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona,

y todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El patrón de sustitución en los compuestos de fórmula I, que se pueden denominar como 4H-benzo[1,3]dioxinas o benzo[1,3]dioxanos, por ejemplo, y en la presente memoria se denominan también benzodioxanos, se numera de acuerdo con las reglas de la IUPAC y se indica en la siguiente fórmula.



15 Si elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, grupos alquilo, cicloalquilo o Ar o el número n, pueden aparecer varias veces en los compuestos de fórmula I, son todos independientes unos de otros y en cada caso pueden tener cualquiera de los significados indicados, y en cada caso pueden ser iguales o diferentes a cualquier otro de dichos elementos.

20 El término alquilo, debe entenderse que significa un resto de un hidrocarburo acíclico saturado que puede ser lineal, es decir, de cadena lineal o ramificada. Si no se define de otra forma, el alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo (C₁-C₄) son restos alquilo que contienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, los isómeros n de estos restos, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo. Todas estas afirmaciones también se aplican si un grupo alquilo está sustituido o se encuentra como un sustituyente en otro resto, por ejemplo, en un resto alquil-O- (resto alquiloxi, resto alcoxi), un resto alquil-O-C(O)- (resto alquiloxicarbonilo) o un resto aril-alquilo-.

25 El término cicloalquilo (C₃-C₈) debe entenderse que significa un resto de un ciclo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo en un anillo monocíclico. Los ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₈) son restos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

La expresión cicloalcano de 5 miembros a 7 miembros debe entenderse que significa ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

30 El término Ar debe entenderse que significa fenilo o un resto de un anillo hidrocarbonado monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros, en donde en dicho anillo hidrocarbonado uno o dos átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, tales como restos furanilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo y tienilo, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo, con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, alquil-(C₁-C₄)-O- y alquil-(C₁-C₄)-S(O)_n-.

40 El término Het¹ debe entenderse que significa un resto de anillo hidrocarbonado monocíclico, aromático o parcialmente insaturado, de 5 miembros o 6 miembros, en donde de uno a cuatro átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, tales como restos furanilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo y tienilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, 1,2,3,4-tetrazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piranilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, pirrolinilo, tiadiazinilo y tiazolinilo, que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más, por ejemplo con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo y que está unido por un átomo de carbono del anillo.

45 El término Het² debe entenderse que significa un resto de anillo hidrocarbonado monocíclico, saturado, de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, en donde uno o dos átomos de carbono se sustituyen por

heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, tales como oxetanilo, azetidino, tietanilo, dioxetanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, 1,2-oxatolanilo, 1,3-oxatolanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, que puede estar unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo, con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄).

El término Het³ debe entenderse que significa un resto de anillo hidrocarbonado monocíclico, saturado, de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el cual está unido Het³ y en donde 0 o 1 átomo de carbono del anillo adicional se sustituye por un heteroátomo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, tales como azetidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo y oxazolidinilo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo, con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄).

Los grupos alquilo en general, independientemente de cualquier otro sustituyente que lleve un grupo alquilo, pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo, por ejemplo, con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes flúor, o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor. Dicho grupo alquilo sustituido con flúor también puede ser grupos perfluoroalquilo, es decir, grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomo de flúor. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CF₂-CF₃, de los cuales el -CF₃ y -CF₂-CF₃ son ejemplos de grupos perfluoroalquilo. En una realización, un grupo alquilo en cualquier caso que se encuentre, independientemente de los otros casos en que se encuentre, e independientemente de cualquier otro sustituyente que lleven los grupos alquilo, no está sustituido con flúor.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización, el halógeno en cualquier caso que se encuentre, independientemente de los otros casos en que se encuentre, se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro y bromo, en otra realización de la serie que consiste en flúor y cloro.

Los átomos de carbono ópticamente activos presentes en los compuestos de fórmula I, independientemente entre sí, pueden tener la configuración R o configuración S. Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier proporción, por ejemplo, en forma de racematos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a enantiómeros puros y mezclas de enantiómeros así como a diastereoisómeros puros y mezclas de diastereoisómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de fórmula I, y comprende todas las proporciones de los estereoisómeros en las mezclas. En el caso de que los compuestos de fórmula I puedan estar presentes como isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans), la invención se refiere tanto a isómeros E puros como a isómeros Z puros, y a mezclas de E/Z (cis/trans) en todas las proporciones. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

Los diastereoisómeros, incluyendo los isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía. Los racematos se pueden separar en los dos enantiómeros por métodos habituales, por ejemplo por cromatografía en fases quirales o por resolución, por ejemplo, por cristalización de sales diastereoisómeras obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Los compuestos de fórmula I estereoquímicamente uniformes también se pueden obtener usando materiales de partida estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se entiende que son sales no tóxicas que son fisiológicamente aceptables y en particular sales que se pueden usar farmacéuticamente. Dichas sales de los compuestos de fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo, un grupo ácido carboxílico COOH, son por ejemplo sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio, y también sales con iones amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables tales como tetrametilamonio o tetraetilamonio, y sales de adición de ácido con amoniaco y sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables tales como trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxietil)amina. Los grupos básicos contenidos en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, grupos amino, forman sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I que contienen simultáneamente un grupo básico y un grupo ácido, por ejemplo, un grupo amino y un grupo carboxilo, también pueden estar presentes como iones híbridos (betainas), que están igualmente incluidos en la presente invención.

Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener por métodos habituales conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, combinando un compuesto de fórmula I con un ácido o base inorgánico u orgánico, en un disolvente o dispersante, o a partir de otras sales por intercambio catiónico o intercambio aniónico. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula I que, debido a su baja tolerabilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para usar en productos farmacéuticos, pero son adecuadas, por ejemplo,

como compuestos intermedios para llevar a cabo modificaciones químicas adicionales de los compuestos de fórmula I, o como materiales de partida para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también incluye solvatos, derivados y modificaciones de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, profármacos, formas protegidas y otros derivados farmacéuticamente aceptables. En particular, la invención se refiere a profármacos y formas protegidas de los compuestos de fórmula I, que se pueden convertir en compuestos de fórmula I en condiciones fisiológicas. Los profármacos adecuados para los compuestos de fórmula I, es decir, derivados químicamente modificados de los compuestos de fórmula I, que tienen propiedades que son mejores de una forma deseada, por ejemplo, con respecto a la solubilidad, biodisponibilidad o duración de la acción, son conocidos en la técnica. Se encuentra más información detallada relativa a los profármacos en la bibliografía convencional como, por ejemplo, "Design of Prodrugs", H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115-130; H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443; "Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism", B. Testa, J. M. Mayer, Wiley-VCH, 2003.

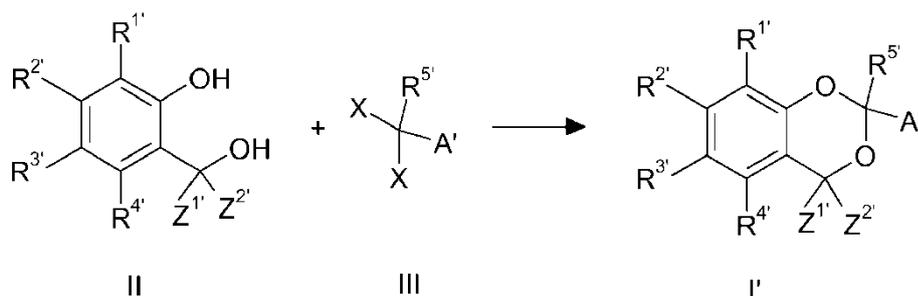
Los profármacos adecuados de los compuestos de fórmula I son en especial profármacos con grupos acilo y profármacos tipo carbamato de grupos que contienen nitrógeno que se puede acilar, tales como grupos amino y profármacos tipo éster y profármacos tipo amida de grupos ácido carboxílico que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I. En los profármacos de tipo acilo y profármacos de tipo carbamato, un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno en dichos grupos se sustituye por un grupo acilo o un grupo éster, por ejemplo, un grupo alquil-(C₁-C₆)-O-C(O)-. Los grupos acilo y grupos éster adecuados para los profármacos de acilo y profármacos de carbamato son, por ejemplo, los grupos R^{p1}-CO- y R^{p2}O-CO-, en donde R^{p1} puede ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil-(C₃-C₈)-alquilo-(C₁-C₄)-, Ar, arilo (C₆-C₁₄), Het¹, Het², aril-(C₆-C₁₄)-alquilo-(C₁-C₄)-, Ar-alquilo-(C₁-C₄)-, Het¹-alquilo-(C₁-C₄)-, Het²-alquilo-(C₁-C₄)- o Het³-alquilo-(C₁-C₄)-, por ejemplo, y en donde R^{p2} tiene los significados indicados para R^{p1} con la excepción de hidrógeno. El término arilo (C₆-C₁₄) se entiende que significa un resto de un hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos son fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo, o bifenilo.

También con respecto a todas las realizaciones de la invención especificadas en la presente memoria, se aplica que los compuestos de fórmula I comprendidos son un objeto de la invención en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como en forma de sus profármacos.

La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, mediante los cuales se pueden obtener los compuestos y que son otro objeto de la invención.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar usando procedimientos y técnicas, que son por sí bien conocidos y apreciados por el experto en la técnica. Los materiales de partida o unidades estructurales para usar en los procedimientos sintéticos generales que se pueden aplicar en la preparación de los compuestos de fórmula I, están fácilmente disponibles para el experto en la técnica. En muchos casos están disponibles en el mercado o se han descrito en la bibliografía. De lo contrario se pueden preparar a partir de compuestos precursores fácilmente disponibles de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía, o por procedimientos o de forma análoga a procedimientos descritos en la presente memoria.

En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar, por ejemplo, en el curso de una síntesis convergente, mediante la unión de dos o más fragmentos que pueden obtenerse de forma retrosintética a partir de la fórmula I. De forma más específica, se usan de partida derivados de 2-hiroximetil-fenol sustituidos de forma adecuada como unidades estructurales precursoras en la preparación de compuestos de fórmula I benzodioxanos, y se hacen reaccionar con ácidos alcanóicos o derivados de ácidos alcanóicos sustituidos de forma adecuada. Por ejemplo, los derivados de 2-hiroximetil-fenol de fórmula II se pueden hacer reaccionar con ácidos alcanóicos o derivados de ácidos alcanóicos de fórmula III, que llevan dos grupos lábiles monovalentes o un grupo oxo divalente en la posición 2, tal como el ácido 2,2-dicloro-alcanóico o derivado del mismo como el ácido 2,2-dicloro-acético en el caso de que el grupo A' sea hidrógeno, para dar un compuesto de fórmula I', que puede ser ya el compuesto final de fórmula I o en el que se pueden hacer modificaciones adicionales para dar el compuesto de fórmula I final.



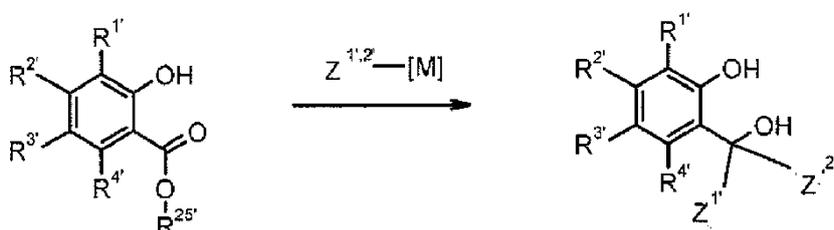
Los grupos A', R¹ a R⁵, Z¹ y Z² en los compuestos de fórmula II, III y I' son como se definen en los compuestos de

fórmula I, y pueden estar presentes grupos funcionales adicionales en forma protegida o en forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos finales presentes en el compuesto de fórmula I. Los grupos X en los compuestos de fórmula III son grupos lábiles monovalentes adecuados, por ejemplo, halógeno como cloro, o juntos son un átomo de oxígeno, es decir, forman un grupo oxo divalente, por ejemplo.

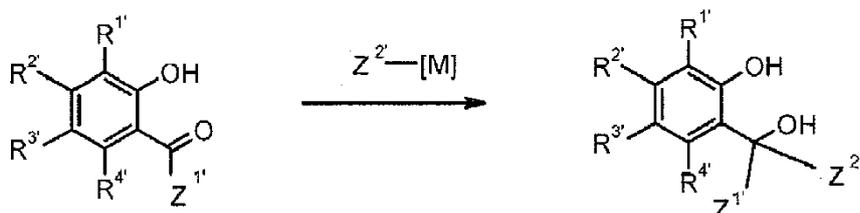
- 5 Si no están disponibles en el mercado, tal como los derivados de 2-hiroximetil-fenol usados en la síntesis del compuesto de fórmula I, se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos para la formación de sistemas de 2-hiroximetil-fenol. Mediante la elección de moléculas precursoras adecuadas, estas síntesis de 2-hiroximetil-fenol permiten la introducción de una variedad de sustituyentes en diferentes posiciones del sistema de 2-hiroximetil-fenol, que se pueden modificar químicamente con el fin de llegar finalmente al compuesto de fórmula I que tenga el patrón de sustituyentes deseado.

Si los derivados de 2-hiroximetil-fenol de partida no están disponibles en el mercado y tienen que sintetizarse, esto se puede hacer por una variedad de métodos bien conocidos. A continuación, se citan brevemente algunos procedimientos de interés para la síntesis de los compuestos de la invención y se hace referencia a ellos de una forma ilustrativa. Ilustran algunas de las posibles formas de acceder a derivados de 2-hiroximetil-fenol adecuados.

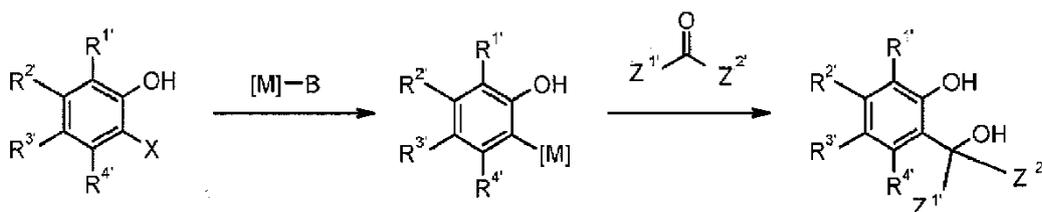
- 15 1. Humbert et al., *Eur. J. Med. Chem.* 1983, 18, 67-78.



2. Blechert et al., *Tetrahedron* 1995, 51, 1167-1176.

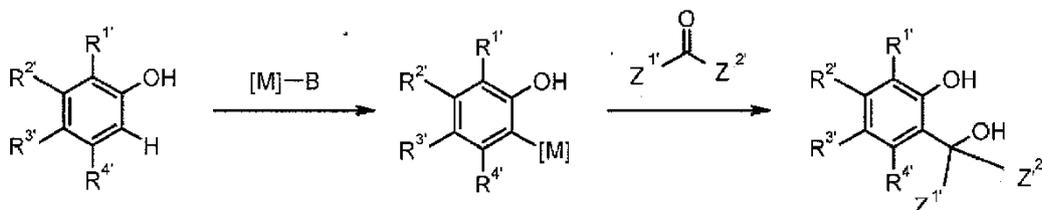


3. J. Talley et al., *J. Org. Chem.* 1984, 49, 5267-5269.



20

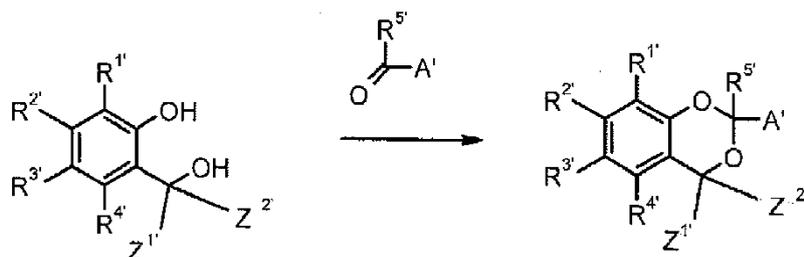
4. Hoppe et al., *Synthesis* 2006, 1578-1589.



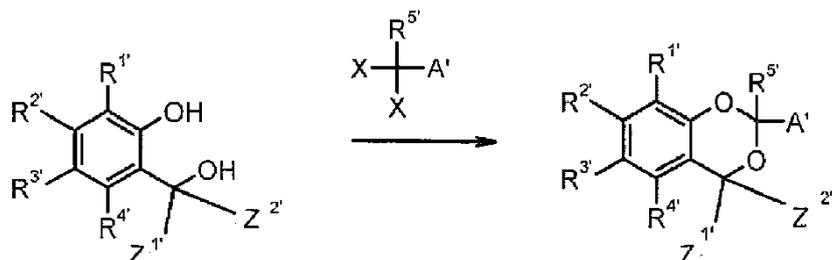
A continuación se citan brevemente algunos procedimientos para acceder a los derivados de benzodioxanos de fórmula I a partir de un derivado de 2-hidroxi-metil-fenol adecuado por una etapa posterior de cierre de anillo para dar los derivados de benzodioxano, que son de interés para la preparación del compuesto de la invención, y se citan brevemente de forma ilustrativa.

25

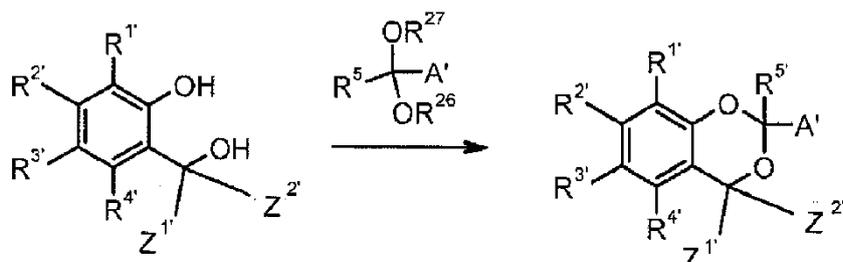
5. Wang et al., *Org. Lett.* 2007, 9, 1533-1535.



6. Humbert et al., *Eur. J. Med. Chem.* 1983, 18, 67-78.

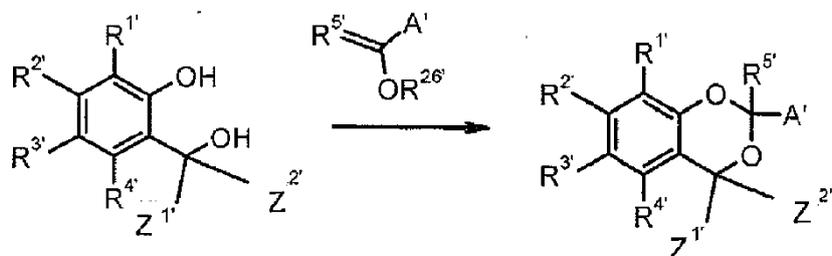


7. Yus et al., *Tetrahedron* 1997, 53, 17373-17382.



5

8. Njarddarson et al., *Synlett* 2009, 23-27.



10

Estos métodos son procedimientos convencionales descritos de forma exhaustiva en la bibliografía y son bien conocidos para los expertos en la técnica. Depende de la capacidad del experto en la técnica la sustitución de los compuestos y reactivos de ejemplo mostrados en los esquemas por compuestos o reactivos alternativos, y omitir o añadir etapas sintéticas cuando sea adecuado. Aunque no se muestra siempre de forma explícita, en algunos casos se encuentran isómeros de posición durante la síntesis de las reacciones mencionadas. Dichas mezclas de isómeros de posición se pueden separar por técnicas de separación modernas, por ejemplo, HPLC preparativa. Los restos en las fórmulas mostradas antes pueden contener también los grupos finales deseados, es decir los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z^1 , Z^2 y A' pueden ser los grupos como se definen en la fórmula I, u opcionalmente estos restos se pueden convertir en los grupos finales para dar el compuesto de fórmula I deseado. Los restos de las fórmulas mostradas antes también pueden estar presentes en forma de grupos que posteriormente se pueden transformar en los grupos finales y, por ejemplo, pueden estar presentes grupos funcionales en forma de grupos precursores o de derivados o en forma protegida.

15

20

Además, con el fin de obtener los sustituyentes deseados en el sistema de anillos de benzodioxano en la fórmula I, los grupos funcionales introducidos en el sistema de anillos durante la síntesis del benzodioxano, se pueden modificar químicamente. En especial, los sustituyentes presentes en el sistema de anillos del benzodioxano se pueden modificar mediante una variedad de reacciones y así se pueden obtener los restos deseados. Por ejemplo, un benzodioxano que lleva un átomo de hidrógeno en una determinada posición también se puede obtener por saponificación y posterior descarboxilación de un benzodioxano que lleva un grupo éster en esa posición. Se pueden introducir átomos de halógeno, por ejemplo, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la bibliografía. La

25

fluoración de estructuras aromáticas de los compuestos de fórmula I se puede llevar a cabo usando una variedad de reactivos que incluyen, por ejemplo, el triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio. Las cloraciones, bromaciones o yodaciones se pueden llevar a cabo por reacción con halógenos elementales por el uso de N-halogeno-succinimidas como NCS, NBS o NIS y muchos otros reactivos bien conocidos para los expertos en la técnica. Dependiendo de las condiciones de reacción, reactivos, estequiometría y patrón de sustitución, el halógeno se introduce en determinadas posiciones. Mediante el intercambio selectivo de halógeno/metal en los compuestos obtenidos, como por metalación mediante intercambio selectivo de hidrógeno/metal, y posterior reacción con una amplia variedad de electrófilos, se pueden introducir diferentes sustituyentes en el núcleo cíclico usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los halógenos, grupos hidroxilo (a través del triflato o nonaflato) o aminas primarias (a través de la sal de diazonio), o después de interconversión, los correspondientes estannanos o ácidos borónicos, presentes en la estructura de benzodioxano, se pueden convertir en una variedad de otros grupos funcionales como por ejemplo -CN, -CF₃, -C₂F₅, éteres, ácidos, amidas, aminas, grupos alquilo o arilo, mediante metales de transición, tales como catalizadores de paladio o níquel o sales y reactivos de cobre, por ejemplo, como se cita más adelante (F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1997, 3053; S. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang et al. *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald et al., *Organic Lett.* 2002, 4, 581; T. Fuchikami et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 91; Q. Chen et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7689; M. R. Netherton, G. C. Fu, *Topics in Organometallic Chemistry* 2005, 14, 85-108; A. F. Littke, G. F. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176-4211; A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Topics in Current Chemistry* 2002, 219, 131-209).

Por ejemplo, los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino con diferentes agentes reductores, tales como sulfuros, ditionitos, hidruros complejos o por hidrogenación catalítica. Una reducción de un grupo nitro se puede llevar a cabo en diferentes etapas de la síntesis de un compuesto de fórmula I, y una reducción de un grupo nitro a un grupo amino también puede producirse simultáneamente con una reacción realizada en otro grupo funcional, por ejemplo, cuando se hace reaccionar un grupo como un grupo ciano con sulfuro de hidrógeno o cuando se hidrogena un grupo. Con el fin de introducir estos restos, los grupos amino después se pueden modificar de acuerdo con procedimientos convencionales para la alquilación, por ejemplo, por reacción con halogenuros de alquilo (sustituido) o por aminación reductora de compuestos carbonílicos, de acuerdo con procedimientos convencionales para la acilación, por ejemplo, por reacción con derivados de ácido carboxílico activados, tales como cloruros de ácido, anhídridos, ésteres activados u otros, o por reacción con ácidos carboxílicos en presencia de un agente activante, o de acuerdo con procedimientos convencionales para la sulfonilación, por ejemplo, por reacción con cloruros de sulfonilo.

Los grupos éster presentes en el núcleo de benzodioxano se pueden hidrolizar a los correspondientes ácidos carboxílicos, que después de activación se pueden hacer reaccionar con aminas o alcoholes en condiciones convencionales. Además, estos grupos éster o ácido se pueden reducir a los correspondientes alcoholes por muchos procedimientos convencionales. Los grupos éter, por ejemplo, grupos benciloxi u otros grupos éter fácilmente escindibles, se pueden escindir para dar grupos hidroxilo, los cuales después se pueden hacer reaccionar con una variedad de agentes, por ejemplo, agentes de eterificación o agentes activantes, que permiten la sustitución del grupo hidroxilo por otros grupos. Los grupos que contienen azufre se pueden hacer reaccionar de forma análoga.

Los grupos en los benzodioxanos de fórmula I, que también pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, los cuales todavía no se han introducido durante una etapa precedente, por ejemplo, durante una síntesis del núcleo de benzodioxano, se pueden introducir, por ejemplo, en la posición 7 del sistema de benzodioxano, por ejemplo, por procedimientos de alquilación convencionales bien conocidos para un experto en la técnica. El derivado de benzodioxano de partida que se usa en dicha reacción lleva, por ejemplo, un átomo de oxígeno o uno de nitrógeno o uno de azufre en la posición 7. La alquilación del átomo mencionado se puede llevar a cabo, por ejemplo, en condiciones convencionales, preferiblemente en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH o KOtBu, usando un reactivo de alquilación que contiene un grupo lábil, como, por ejemplo, halógeno como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi como tosiloxi, mesiloxi o trifluorometilsulfoniloxi. Estos procedimientos convencionales se describen, por ejemplo, en tratados como M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001; Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* (Métodos de química orgánica), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, 2nd ed., 1999; B. Trost, I. Fleming (eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991. Un grupo lábil también puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo el cual, con el fin de lograr la reacción de alquilación, se activa en condiciones conocidas del procedimiento de Mitsunobu (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1) o por procedimientos modificados adicionales (A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 8751; J. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 797; D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1998) 6487; D. J. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org.*

Chem. 54 (1989) 3045; D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 257).

Las reacciones previamente mencionadas para la conversión de grupos funcionales se describen además, en general, de forma extensa en libros de texto de química orgánica, como en M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001, y en tratados como en Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* (Métodos de química orgánica), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, 2nd ed., 1999; B. Trost, I. Fleming (eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996, en los que se pueden encontrar detalles de las reacciones y bibliografía de fuentes principales. Debido al hecho de que en el presente caso los grupos funcionales están unidos a un anillo de benzodioxano, en algunos casos puede ser necesario adaptar específicamente las condiciones de reacción o seleccionar reactivos específicos de una variedad de reactivos que se pueden usar en principio en una reacción de conversión, o de otra forma tomar medidas específicas para lograr una conversión deseada, por ejemplo, para usar técnicas de grupo protector. Sin embargo, el encontrar variantes de reacción y condiciones de reacción adecuadas en dichos casos no causará ningún problema al experto en la técnica.

Los elementos estructurales presentes en los restos en la posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 y la posición 8 del anillo de benzodioxano en los compuestos de fórmula I, también se pueden introducir, por ejemplo, en el precursor de 2-hiroximetil-fenol o el benzodioxano, usando métodos señalados en la presente memoria, por etapas de reacción consecutivas, usando metodologías de síntesis paralela, usando procedimientos que son bien conocidos para el experto en la técnica.

En el curso de la preparación de los compuestos de fórmula I, en general puede ser ventajoso o necesario introducir grupos funcionales que reducen o previenen reacciones indeseadas o reacciones secundarias, en las etapas de síntesis respectivas, en forma de grupos precursores, que después se convierten en los grupos funcionales deseados, o para bloquear temporalmente grupos funcionales mediante una estrategia de grupos protectores adecuada para el problema de síntesis. Dichas estrategias son bien conocidas para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991; o P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994). Los ejemplos de grupos precursores son grupos ciano y grupos nitro. El grupo ciano, en una etapa posterior, se puede transformar en derivados de ácido carboxílico, o por reducción en grupo aminometilo. Los grupos nitro se pueden transformar por reducción tal como por hidrogenación catalítica, en los grupos amino. Los grupos protectores también pueden tener el significado de una fase sólida, y la escisión de la fase sólida representa la eliminación del grupo protector. El uso de dichas técnicas es bien conocido para los expertos en la técnica (Burgess K (Ed.) *Solid Phase Organic Synthesis*, New York, Wiley, 2000). Por ejemplo, un grupo hidroxil fenólico se puede unir a una resina de trilito-poliestireno, que sirve como un grupo protector, y la molécula se escinde de esta resina por tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) u otros ácidos en una etapa posterior de síntesis.

Los compuestos de fórmula I son eficaces antagonistas de LPAR5 que antagonizan el efecto del LPA endógeno en su receptor LPAR5. En particular, los compuestos de fórmula I son eficaces antagonistas del receptor de LPA LPAR5 de plaquetas, mastocitos y células de la microglía. Los compuestos de la invención antagonizan el efecto de agregación de plaquetas de la activación del receptor de LPA LPAR5 de plaquetas, la activación mediada por LPA de los mastocitos humanos y la activación mediada por LPA de células de la microglía. Además, los compuestos de fórmula I de la invención también tienen otras propiedades ventajosas, por ejemplo, estabilidad en el plasma e hígado y selectividad frente a otros receptores cuyo agonismo o antagonismo no se desea. Esta buena selectividad permite, por ejemplo, reducir los potenciales efectos secundarios que existen con respecto a moléculas que tienen selectividad inadecuada.

Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, para usar como un medicamento o como un producto farmacéutico, y composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus profármacos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias vehículo o excipientes y/o sustancias auxiliares o aditivos farmacéuticamente aceptables, y se pueden emplear en el uso humano, veterinario o fitoprotector.

La actividad de los compuestos de fórmula I se puede determinar, por ejemplo, en los ensayos descritos más adelante o en otros ensayos in vitro o ex vivo conocidos para los expertos en la técnica. La capacidad de los compuestos para inhibir la agregación de plaquetas inducida por LPA se puede medir por métodos similares a los descritos en la bibliografía (por ejemplo, Holub y Waston en "Platelets: A Practical Approach", pág. 236-239, Oxford University Press 1996), y por métodos descritos más adelante. Los resultados de estos ensayos demuestran claramente que los compuestos de la invención son antagonistas funcionales del receptor de LPA LPAR5 de plaquetas y, por lo tanto, son útiles para inhibir la agregación de plaquetas y la formación de trombos. La capacidad de los compuestos para inhibir la activación inducida por LPA de mastocitos o células de la microglía también se puede medir usando el sistema FLIPR.

Como antagonistas del receptor de LPA LPAR5, los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, en general son adecuados para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de afecciones en las que la actividad del receptor LPAR5 tiene una función o tiene una extensión indeseada, o en la

que se puede influir de forma favorable mediante la inhibición de receptores LPAR5 o disminuyendo la actividad, o para cuya prevención, alivio o cura el médico desea una inhibición del receptor de LPA LPAR5 o una disminución en la actividad.

5 Por lo tanto, un objeto de la invención también son los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, para usar en el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de una enfermedad o estado patológico sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 y/o a la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o formación de trombo y/o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos y/o la reducción o inhibición de la activación de células de la microglía.

10 Un objeto de la invención también es el uso de un compuesto de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de una enfermedad o estado patológico sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 y/o a la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o formación de trombo y/o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos y/o la reducción o inhibición de la activación de células de la microglía.

15 Un objeto de la invención son también los compuestos de fórmula I específicos que están excluidos de los compuestos que son un objeto de la invención como compuestos por sí mismos, es decir, el ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico, éster metílico del ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico y ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos, para usar en el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de una enfermedad o estado patológico sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 y/o a la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o formación de trombo y/o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos y/o la reducción o inhibición de la activación de células de la microglía, y todas las demás enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante en la presente memoria. Un objeto de la invención también es el uso de los compuestos de fórmula I que están excluidos de los compuestos que son un objeto de la invención como compuestos por sí mismos, es decir el ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico, éster metílico del ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico y ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de una enfermedad o estado patológico sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 y/o a la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o formación de trombo y/o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos y/o la reducción o inhibición de la activación de células de la microglía, y todas las demás enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante en la presente memoria.

20 Puesto que la inhibición del receptor de LPA LPAR5 influye en la activación de plaquetas y la agregación de plaquetas, los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, en general son adecuados para reducir la formación de trombos en la sangre, o para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de afecciones y enfermedades en las que la actividad de la agregación de plaquetas tiene una función o tiene una extensión indeseada, o en las que se puede influir de forma favorable por reducción de la formación de trombos, o para cuya prevención, alivio o cura el médico desea una menor actividad del sistema de agregación de plaquetas. Por lo tanto, un objeto específico de la presente invención es la reducción o inhibición de la formación de trombos no deseada, en particular en un individuo, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus profármacos, así como composiciones farmacéuticas para ello.

25 Puesto que la inhibición del receptor de LPA LPAR5 influye en la activación de mastocitos, los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, en general son adecuados para reducir la activación de mastocitos, o para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de afecciones y enfermedades en las que la actividad de los mastocitos tiene una función o tiene una extensión indeseada, o en las que se puede influir de forma favorable por reducción de la activación de los mastocitos, o para cuya prevención, alivio o cura el médico desea una menor actividad del sistema de mastocitos. Por lo tanto, un objeto específico de la presente invención es la reducción o inhibición de la activación no deseada de mastocitos, en particular en un individuo, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus profármacos, así como composiciones farmacéuticas para ello.

30 Puesto que la inhibición del receptor de LPA LPAR5 influye en la activación de células de la microglía, los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, en general son adecuados para reducir la activación de células de la microglía, o para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de afecciones y enfermedades en las que la actividad de las células de la microglía tiene una función o tiene una extensión indeseada, o en las que se puede influir de forma favorable por reducción de la activación de las células de la microglía, o para cuya prevención, alivio o cura el médico desea una menor actividad del sistema de células de la microglía. Por lo tanto, un objeto específico de la presente invención es la reducción o inhibición de la activación no deseada de mastocitos, en particular en un individuo, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus profármacos, así como composiciones farmacéuticas para ello.

La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, para usar en el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de enfermedades tromboembólicas tales como la trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa y arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, trastornos cardiovasculares tales como ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio agudo, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia y púrpura citopénica trombótica, y desarrollo y avance de trastornos inflamatorios, tales como hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, dolor inflamatorio, angiogénesis o respuestas alérgicas o reestenosis.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, para la fabricación de composiciones farmacéuticas o medicamentos para la inhibición del receptor de LPA LPAR5 o para influir en la activación de plaquetas, agregación de plaquetas y desgranulación de plaquetas y promover la disgregación de plaquetas, respuesta inflamatoria y/o para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de las enfermedades mencionadas anteriormente y más adelante, por ejemplo, para la producción de medicamentos para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas, reestenosis, trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa y arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio agudo, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia y púrpura citopénica trombótica, y desarrollo y avance de trastornos inflamatorios, tales como hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, angiogénesis o respuestas alérgicas y otros.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, para usar en el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de las enfermedades mencionadas anteriormente y más adelante, por ejemplo, para usar en la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o reestenosis, y a métodos de tratamiento dirigidos a dichos fines, que incluyen métodos para dichas terapias y profilaxis.

Debido a la función central del receptor de LPA LPAR5 en plaquetas en la activación de plaquetas mediadas por el LPA, la invención se refiere a compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de estados patológicos tales como la formación de trombos anómala, infarto agudo de miocardio, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, injerto de bypass de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento luminal de vasos, reestenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la permeabilidad del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis a largo plazo, formación de trombos patológicos que se produce en las venas de las extremidades inferiores después de una cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante choque séptico, algunas infecciones víricas o cáncer. La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de dichas enfermedades.

Debido a la función central del receptor de LPA LPAR5 en la activación mediada por LPA de mastocitos y/o células de la microglía, la invención también se refiere a compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de estados patológicos tales como dolor inflamatorio, asma, angiogénesis, enfermedades desmielinizantes de (a) el sistema nervioso central, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa, neuritis óptica, enfermedad de Devic, y (b) el sistema nervioso periférico, tal como síndrome de Guillain-Barre o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, así como al uso de un compuesto de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, que incluye terapia y profilaxis, de dichas enfermedades.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos, se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos como productos farmacéuticos para terapia o profilaxis. Se pueden administrar solos, o en mezclas de unos con otros o en forma de composiciones farmacéuticas, que permiten la administración enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. La administración también se puede llevar a cabo por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo, en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de una forma conocida por sí misma y familiar para un experto en la técnica, mediante el uso de sustancias vehículo orgánicas y/o inorgánicas inertes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias auxiliares, además de uno o más de compuestos de fórmula I y/o sus

sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las sustancias vehículo para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc.

5 Las sustancias vehículo adecuadas para la producción de soluciones, por ejemplo, soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Las sustancias vehículo adecuadas para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Las composiciones farmacéuticas normalmente contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos. La cantidad del principio activo de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, en las composiciones farmacéuticas normalmente es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.

Además de los principios activos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, y las sustancias vehículo o excipientes, las composiciones farmacéuticas pueden contener sustancias auxiliares o aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes de sabor, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos. En el caso de que una composición farmacéutica contenga dos o más compuestos de fórmula I, la selección de los compuestos individuales se puede dirigir a un perfil farmacológico general específico de la composición farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de la acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de fórmula I permite un gran control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos y, por lo tanto, permite la selección de dichos compuestos deseados. Por otra parte, además de el al menos un compuesto de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos, las composiciones farmacéuticas también pueden contener uno o más de otros principios activos farmacéutica, terapéutica y/o profilácticamente activos.

Cuando se usan los compuestos de fórmula I, la dosis puede variar dentro de límites amplios y, como es habitual y como sabe el médico, debe adecuarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar, del modo y la pauta de administración, o de si se trata una afección aguda o crónica o si se lleva a cabo profilaxis. Se puede establecer una dosis adecuada usando procedimientos clínicos bien conocidos en medicina. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular, en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo, de 2, 3 o 4 partes. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, como un patrón o control de calidad, en pruebas o ensayos que implican la inhibición del receptor de LPA LPAR5. Dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigación farmacéutica que implique el receptor de LPA LPAR5. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como un patrón en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador, que el ensayo se está llevando a cabo de forma adecuada y proporciona una base para la comparación, en especial si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto patrón. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para ensayar sus eficacias.

Un compuesto de fórmula I también se puede usar ventajosamente como un antiagregante fuera de un individuo. Por ejemplo, se puede poner en contacto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con una muestra de sangre recién extraída para prevenir la agregación de la muestra de sangre. Además, se puede usar un compuesto de fórmula I o sus sales, para fines de diagnóstico, por ejemplo, en diagnósticos in vitro, y como un auxiliar en investigaciones bioquímicas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I se puede usar en un ensayo para identificar la presencia del receptor de LPA LPAR5 o para aislar el tejido que contiene el receptor de LPA LPAR5 en una forma sustancialmente purificada. Un compuesto de la invención se puede marcar, por ejemplo, con un radioisótopo, y el compuesto marcado unido al receptor de LPA LPAR5, después se detecta usando un método rutinario para detectar el marcador particular. Por lo tanto, un compuesto de fórmula I o una de sus sales, se puede usar como una sonda para detectar la localización o la cantidad de actividad de LPAR5 in vivo, in vitro o ex vivo.

Por otra parte, los compuestos de fórmula I se puede usar como compuestos intermedios de síntesis para preparar otros compuestos, en particular otros principios activos farmacéuticos, que se pueden obtener de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, por introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales.

Las secuencias sintéticas generales para preparar los compuestos útiles en la presente invención se señalan con detalle en los ejemplos dados a continuación, que se pretende que sean simplemente ilustrativos de la presente invención y no la limitan en su alcance o espíritu. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que se pueden usar variaciones de las condiciones y procedimientos descritos en los ejemplos, para sintetizar los compuestos de la presente invención.

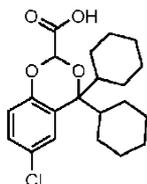
Ejemplos

Cuando en la etapa final de la síntesis de un compuesto se usó un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, por ejemplo, cuando se usó ácido trifluoroacético para un grupo protector lábil frente a ácidos (por ejemplo, un grupo tBu) o cuando se purificó un compuesto por cromatografía usando un eluyente que contenía dicho ácido, en algunos casos, dependiendo del procedimiento de tratamiento, por ejemplo los detalles de un procedimiento de liofilización, el compuesto se obtuvo parcial o completamente en forma de una sal del ácido usado, por ejemplo, en forma de la sal de ácido acético, sal de ácido fórmico o sal de ácido trifluoroacético o sal de ácido clorhídrico. Igualmente, los materiales de partida o compuestos intermedios que llevaban un centro básico como, por ejemplo, un nitrógeno básico, se obtuvieron y usaron en forma de base libre o en forma de sal, como, por ejemplo, una sal de ácido trifluoroacético, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido sulfúrico, o una sal de ácido clorhídrico. Temperatura ambiente significa una temperatura de 20°C a 25°C.

Abreviaturas

Acetonitrilo	MeCN
terc-Butilo	tBu
Acetato de etilo	EtOAc
Tetrahidrofurano	THF
Ácido trifluoroacético	TFA

Ejemplo 1: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico (ejemplo ilustrativo)



(i) 4-Cloro-2-(diciclohexil-hidroxi-metil)-fenol

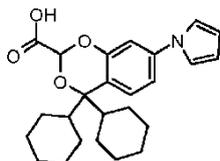
A una disolución de 7,0 g de éster metílico del ácido 5-cloro-2-hidroxi-benzoico en 38 ml de THF, se añadieron lentamente 115,5 ml de una disolución de cloruro de ciclohexilmagnesio en THF (2 M) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se hidrolizó con hielo. Se añadió disolución acuosa saturada de NH₄Cl hasta que se disolvió el precipitado blanco. La fase acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se recristalizó en n-heptano para dar un producto amarillo brillante. Rendimiento: 5,2 g.

(ii) Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

A una suspensión de 1,6 g de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) y 131 mg de éter 18-corona-6 en 60 ml de dioxano anhidro, se añadieron lentamente 16,4 ml de una solución de ácido dicloroacético (1 M) en dioxano anhidro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se añadió una solución de 3,2 g de 4-cloro-2-(diciclohexil-hidroxi-metil)-fenol en 42 ml dioxano anhidro y se agitó a 90°C durante 6 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con 8 ml de isopropanol y se vertió sobre hielo. La fase acuosa se extrajo con éter, después se acidificó con HCl (2 M, a pH 1), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se recristalizó en n-heptano para dar un producto amarillo brillante. Rendimiento: 2,5 g.

MS (ES⁻): m/e = 377.

Ejemplo 2: Ácido 4,4-diciclohexil-7-pirrol-1-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



(i) 2-(Diciclohexil-hidroxi-metil)-5-pirrol-1-il-fenol

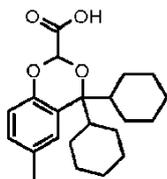
5 A una disolución de 217 mg de éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-pirrol-1-il-benzoico en 4 ml de THF, se añadieron lentamente 2 ml de una disolución de cloruro de ciclohexilmagnesio en THF (2 M) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se hidrolizó con hielo. Se añadió disolución acuosa saturada de NH₄Cl hasta que se disolvió el precipitado blanco. La fase acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 504 mg.

(ii) Ácido 4,4-diciclohexil-7-pirrol-1-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

10 A una suspensión de 228 mg de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) y 18 mg de éter 18-corona-6 en 8 ml de dioxano anhidro, se añadió lentamente una disolución de 2,3 ml de una disolución de ácido dicloroacético (1 M) en dioxano anhidro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se añadió una disolución de 504 mg de 2-(diciclohexil-hidroxi-metil)-5-pirrol-1-il-fenol en 6 ml de dioxano anhidro y se agitó a 95°C durante 6 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con 2 ml de isopropanol y se vertió sobre hielo. La fase acuosa se extrajo con éter, después se acidificó con HCl (2 M, a pH 1), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para dar un sólido blanco. Rendimiento: 118 mg.

MS (ES⁻): m/e = 408.

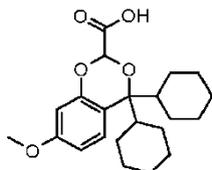
20 Ejemplo 3: Ácido 4,4-diciclohexil-6-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES⁻): m/e = 357.

Ejemplo 4: Ácido 4,4-diciclohexil-7-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

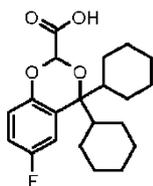


25

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES⁻): m/e = 373.

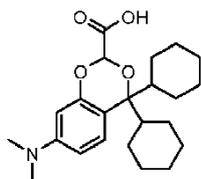
Ejemplo 5: Ácido 4,4-diciclohexil-6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES⁻): m/e = 362.

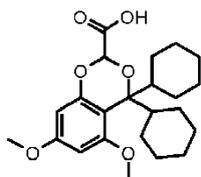
Ejemplo 6: Ácido 4,4-diciclohexil-7-dimetilamino-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES+): m/e = 388.

Ejemplo 7: Ácido 4,4-diciclohexil-5,7-dimetoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

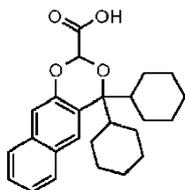


5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 403.

Ejemplo 8: Ácido 4,4-diciclohexil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioxina-2-carboxílico

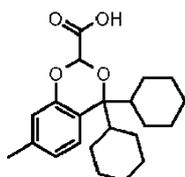


10

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 393.

Ejemplo 9: Ácido 4,4-diciclohexil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

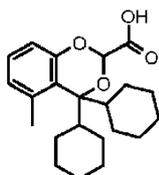


15

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 357.

Ejemplo 10: Ácido 4,4-diciclohexil-5-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

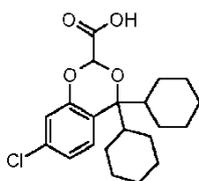


El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 357.

20

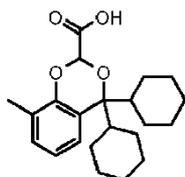
Ejemplo 11: Ácido 7-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 377.

Ejemplo 12: Ácido 4,4-diciclohexil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

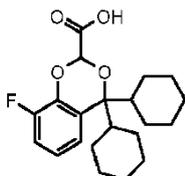


5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 357.

Ejemplo 13: Ácido 4,4-diciclohexil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

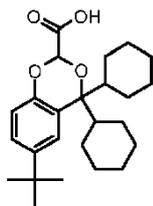


10

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 361.

Ejemplo 14: Ácido 6-terc-butil-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico ácido

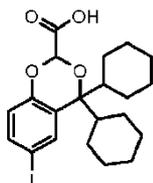


El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

15

MS (ES-): m/e = 399.

Ejemplo 15: Ácido 4,4-diciclohexil-6-yodo-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 469.

20

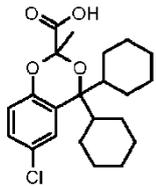
Ejemplo 16: Ácido 4,4-diciclohexil-6-trifluorometil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 411.

Ejemplo 17: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-2-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

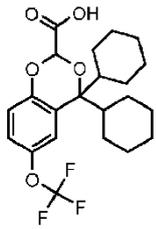


5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 391.

Ejemplo 18: Ácido 4,4-diciclohexil-6-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

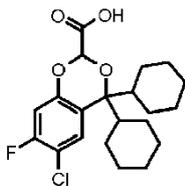


10

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 427.

Ejemplo 19: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



15

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 395.

Ejemplo 20: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

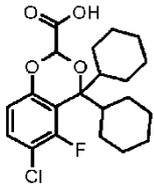


El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 395.

20

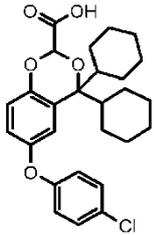
Ejemplo 21: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-5-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 395.

Ejemplo 22: Ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

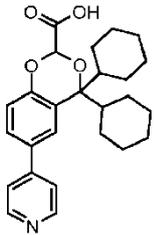


5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 469.

Ejemplo 23: Ácido 4,4-diciclohexil-6-piridin-4-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

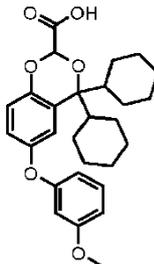


10

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES+): m/e = 422.

Ejemplo 24: Ácido 4,4-diciclohexil-6-(3-metoxi-fenoxi)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

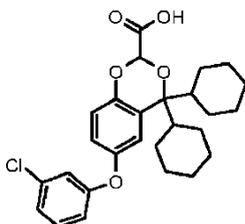


15

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 465.

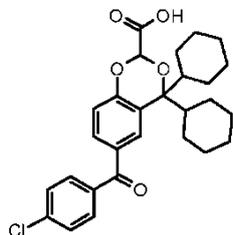
Ejemplo 25: Ácido 6-(3-cloro-fenoxi)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 469.

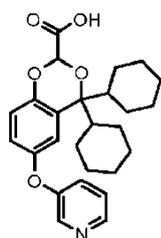
Ejemplo 26: Ácido 6-(4-cloro-benzoil)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 483.

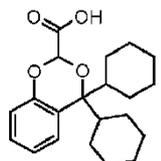
Ejemplo 27: Ácido 4,4-diciclohexil-6-(piridin-3-iloxi)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

10 MS (ES+): m/e = 438.

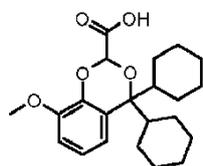
Ejemplo 28: Ácido 4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 348.

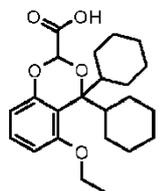
15 Ejemplo 29: Ácido 4,4-diciclohexil-8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 373.

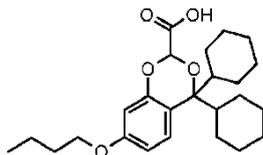
Ejemplo 30: Ácido 4,4-diciclohexil-5-etoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 387.

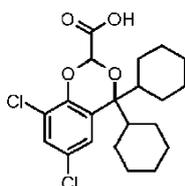
Ejemplo 31: Ácido 7-butoxi-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 415.

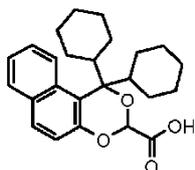
Ejemplo 32: Ácido 6,8-dicloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

10 MS (ES-): m/e = 411.

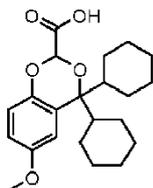
Ejemplo 33: Ácido 1,1-diciclohexil-1 H-nafto[2,1-d][1,3]dioxina-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 393.

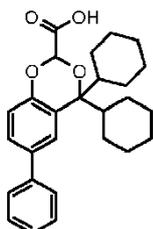
15 Ejemplo 34: Ácido 4,4-diciclohexil-6-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 373.

Ejemplo 35: Ácido 4,4-diciclohexil-6-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

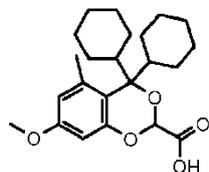


20

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 419.

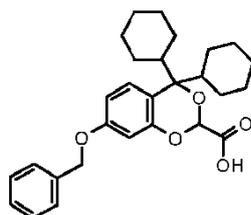
Ejemplo 36: Ácido 4,4-diciclohexil-7-metoxi-5-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

5 MS (ES-): m/e = 387.

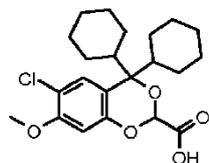
Ejemplo 37: Ácido 7-benciloxi-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 449.

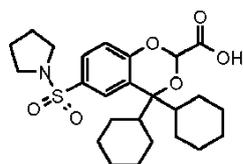
10 Ejemplo 38: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 407.

Ejemplo 39: Ácido 4,4-diciclohexil-6-(pirrolidina-1-sulfonyl)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

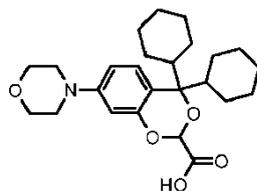


15

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES+): m/e = 478.

Ejemplo 40: Ácido 4,4-diciclohexil-7-morfolin-4-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

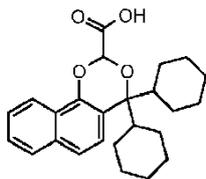


20

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES+): m/e = 430.

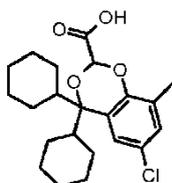
Ejemplo 41: Ácido 4,4-diciclohexil-4H-nafto[1,2-d][1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 393.

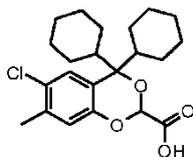
5 Ejemplo 42: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 391.

Ejemplo 43: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

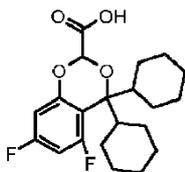


10

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 391.

Ejemplo 44: Ácido 4,4-diciclohexil-5,7-difluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

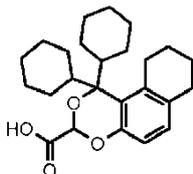


15

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 379.

Ejemplo 45: Ácido 1,1-diciclohexil-7,8,9,10-tetrahidro-1H-nafto[2,1-d][1,3]dioxina-3-carboxílico

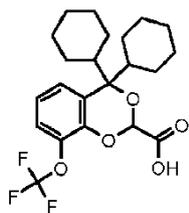


El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

20

MS (ES-): m/e = 397.

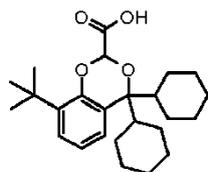
Ejemplo 46: Ácido 4,4-diciclohexil-8-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 427.

Ejemplo 47: Ácido 8-terc-butil-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

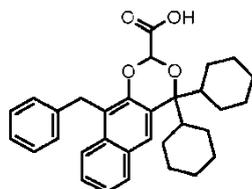


5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 399.

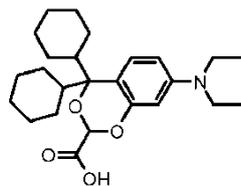
Ejemplo 48: Ácido 10-bencil-4,4-diciclohexil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioxina-2-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 483.

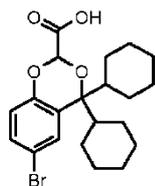
Ejemplo 49: Ácido 4,4-diciclohexil-7-dietilamino-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

15 MS (ES+): m/e = 416.

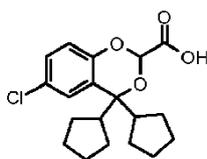
Ejemplo 50: Ácido 6-bromo-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 421.

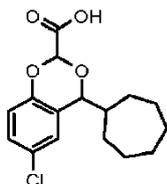
20 Ejemplo 51: Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 349.

Ejemplo 52: Ácido 6-cloro-4-cicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

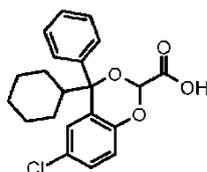


5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 usando 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído y cloruro de cicloheptilmagnesio en lugar del éster metílico del ácido 5-cloro-2-hidroxi-benzoico y cloruro de ciclohexilmagnesio en la etapa (i).

MS (ES-): m/e = 309.

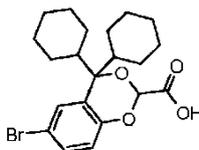
10 Ejemplo 53: Ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico (ejemplo ilustrativo)



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 371.

Ejemplo 54: Ácido 6-bromo-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

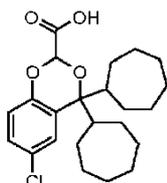


15

El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 421.

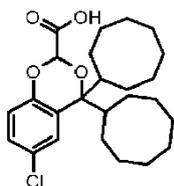
Ejemplo 55: Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 405.

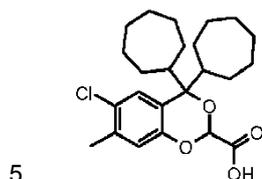
Ejemplo 56: Ácido 6-cloro-4,4-diciclooctil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 433.

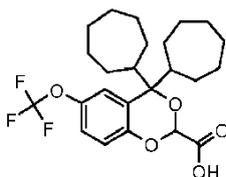
Ejemplo 57: Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 419.

Ejemplo 58: Ácido 4,4-dicicloheptil-6-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

MS (ES-): m/e = 455.

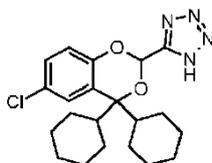
Ejemplo 59: Ácido 6-bromo-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1.

15 MS (ES-): m/e = 449.

Ejemplo 60: 5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-1H-tetrazol



(i) Amida del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

20 Una disolución de 4,8 g de ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico y 2,44 g de 1,1'-carbonil-diimidazol en 122 ml de THF se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron 122 ml de disolución acuosa de NH₄OH al 25% y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó sobre P₂O₅. La recristalización en EtOAc dio el producto deseado. Rendimiento: 3,55 g.

(ii) 6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carbonitrilo

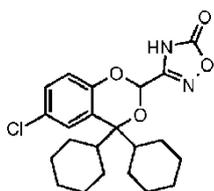
Se añaden gota a gota 4,19 ml de anhídrido trifluoroacético a una disolución de 3,25 g de amida del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico y 1,7 ml de piridina en 29 ml dioxano a 0°C. La reacción se agitó durante 30 min a 0°C y durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se vertió sobre agua helada y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ a vacío. Rendimiento: 2,95 g.

(iii) 5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-1H-tetrazol

Se disolvieron 500 mg de 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carbonitrilo y 572 mg trimetilestaño-azida en 23 ml de xileno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después el disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido que se lavó tres veces con heptanos para separar las cantidades en trazas del subproducto de estaño. Rendimiento: 238 mg.

MS (ES+): m/e = 444 (M+H⁺+MeCN).

Ejemplo 61: 3-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



(i) N-Hidroxi-6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxamida

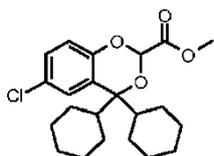
Una solución de 500 mg de 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carbonitrilo, 204 mg de hidrocloreto de la hidroxilamina y 0,41 ml de trietilamina en 7 ml de metanol se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. El disolvente se separó a vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de separación del disolvente, el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 540 mg.

(ii) 3-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

A una disolución de 500 mg de N-hidroxi-6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxamida en 3,7 ml de etanol, se añadieron 0,7 ml de una disolución de metóxido sódico (30% en metanol) y después 0,617 ml de éter dietílico. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en 3,4 ml de agua y se añadió HCl acuoso 1 M hasta que se alcanzó pH 7. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua, se disolvió en EtOAc y se secó con MgSO₄. Después el disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido. Rendimiento: 257 mg.

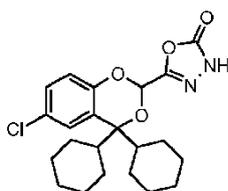
MS (ESI): m/e = 417.

Ejemplo 62: Éster metílico del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico



Una disolución de 2 g de ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico y 73 mg de ácido para-toluenosulfónico en 4 ml de metanol se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 50 mg de bicarbonato sódico y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de EtOAc, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó a vacío. Rendimiento 1,3 g, RMN ¹H (500 MHz, D₆-dimetilsulfóxido): δ (ppm) = 7,30 (1H, dxd, J=8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,25 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,04 (1H, d, J=8,5 Hz), 5,26 (1H, s), 3,80 (3H, s), 2,22-2,14 (1H, m), 1,87-1,61 (8H, m), 1,58-1,48 (2H, m), 1,45-1,39 (1H, m), 1,37-1,04 (7H, m), 0,87-0,71 (2H, m), 0,03-0,07 ppm (1H, m),

Ejemplo 63: 5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona



(i) Hidrazida del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico

Una disolución de 2,47 g del éster metílico del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico en 9 ml de etanol se añadió a una disolución de 0,61 ml de monohidrato de hidrazina en 9 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con gradiente de agua/TFA con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido. Rendimiento: 1,1 g.

(ii) 5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

A una disolución de 300 mg de hidrazida del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico en 4,3 ml de tolueno se añadieron 4 ml de una disolución de fosgeno 1,9 M en tolueno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó con MgSO₄. Después el disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con gradiente de agua/MeCN con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se liofilizaron para dar un sólido. Rendimiento: 180 mg.

MS (ES+): m/e = 419.

Ensayo farmacológico

La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir o unirse al receptor de LPA LPAR5 se puede evaluar determinando el efecto en la función celular. Esta capacidad de dichos compuestos se evaluó en un ensayo de agregación de plaquetas, tal como el método de Born, usando cubetas individuales y para los mastocitos y células de la microglía con el ensayo del lector de placa de imágenes de fluorescencia (FLIPR) de Molecular Devices Inc.

A) Ensayo de agregación para plaquetas de sangre humana lavadas (trombocitos)

Se recogió sangre entera de voluntarios sanos usando jeringas de 3 x 20 ml que contenía cada una 1/10 de volumen de citrato tamponado. La sangre entera anticoagulada se transfirió a tubos cónicos de polipropileno de 50 ml (30 ml por tubo). Los tubos se centrifugaron durante 10 minutos a 150 x g a temperatura ambiente sin usar el freno de la centrífuga. Este procedimiento da como resultado una fase inferior de componentes celulares y un líquido sobrenadante (fase superior) de plasma rico en plaquetas (PRP). La fase de PRP se recogió de cada tubo y se mezclaron para cada donante. Para evitar arrastrar componentes celulares después de la primera centrifugación, se dejaron aproximadamente 5 ml de PRP en el tubo. La concentración de plaquetas se determinó usando un contador ABX Micros 60. La fase de PRP se transfirió a un nuevo tubo de 50 ml. Después de 10 min de reposo a temperatura ambiente, se añadieron 1 µl de PGI₂ (1 mM en Tris-HCl / pH 8,8) y 180 µl de ACD/A por ml de PRP. El PRP después se transfirió a un nuevo tubo de 10 ml y se centrifugó durante 10 minutos a 500 x g. Después de centrifugar es visible un sedimento celular en el fondo del tubo. El líquido sobrenadante se descartó con cuidado y el sedimento celular, que consistía en plaquetas humanas, a continuación se disolvió en 10 ml de tampón T (composición del tampón T: NaCl 145 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ x 6 H₂O 0,1 mM, HEPES 15 mM, glucosa 5,5 mM, pH 7,4). Se determinó la concentración de plaquetas en esta solución y se añadió el tampón T para obtener una concentración final de 3,5 X 10⁵ plaquetas por ml.

Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 1 µl de PGI₂ por ml de solución de plaquetas y se distribuyó en nuevos tubos de 10 ml. Después de una etapa de centrifugación, 10 minutos a 500 x g, el líquido sobrenadante se descartó y las plaquetas se volvieron a suspender en tampón T hasta una concentración final de 3,5 X 10⁵ plaquetas por ml de tampón T. Antes de usar, el tampón que contenía plaquetas se equilibró durante 30 minutos a temperatura ambiente. El ensayo de agregación de plaquetas humanas se llevó a cabo en cubetas de un solo uso usando el Platelet Aggregation Profiler[®] (PAP-4 o -8E, BIO/DATA Corporation). Para un experimento individual, se transfirieron 320 µl de solución de plaquetas a una cubeta de ensayo, se añadieron 20 µl de solución de citrato de calcio (10 mM en H₂O) y 20 µl de solución de fibrinógeno (20 mg/ml de H₂O). El ensayo de agregación se llevó a cabo en la cubeta de ensayo a 37°C y con agitación a 1.200 rpm. Para determinar la CE₅₀, se cargaron ocho cubetas como se ha descrito antes con diferentes concentraciones de LPA. La agregación se midió a lo largo de 6 minutos a 37°C con agitación a 1.200 rpm (revoluciones por minuto). Los resultados del ensayo se expresan en % de activación, y se calculan usando la agregación máxima (T_{máx}) o el área bajo la curva (AUC) de la absorbancia a lo largo de 6 minutos. El efecto inhibitor (CI₅₀) de los compuestos de ensayo se determinó con la reducción de la agregación máxima. El compuesto de ensayo se añadió antes de empezar el experimento con un tiempo de

incubación del compuesto de ensayo de 5 minutos a 37°C con agitación a 1.200 rpm. Los datos de CI_{50} del ensayo de agregación de plaquetas descrito antes usando plaquetas lavadas humanas para los compuestos ilustrativos de la presente invención se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} (μ M)	Ejemplo	IC_{50} (μ M)
1	1,1	37	11,3
30	5,9	46	5,4
36	2,4	49	2,7

5

B) Uso del ensayo del lector de placa de imágenes de fluorescencia (FLIPR) para la determinación de la liberación de Ca^{2+} intracelular en la línea de mastocitos humanos HMC-1 y la línea de células de la microglía murina BV-2.

La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir o unirse al receptor de LPA LPAR5 se puede evaluar determinando la liberación de Ca^{2+} intracelular en células humanas o animales. Para el análisis del potencial activante de LPA y los efectos inhibidores de los compuestos de fórmula I, se usaron dos líneas celulares con alta expresión de LPAR5, la línea de mastocitos humanos HMC-1 y la línea de células de la microglía murina BV-2 (figura 1 y 2). Para el ensayo de FLIPR que usa mastocitos humanos en un formato de 96 pocillos, se recogieron células HMC-1 en suspensión del matraz de cultivo, se volvieron a suspender y se contaron. Se transfirieron 14×10^6 células HMC-1 a un nuevo tubo de 50 ml, se centrifugaron durante 3 minutos a 540 x g. El sedimento celular resultante en el fondo del tubo se volvió a suspender con 15 ml de tampón de carga (el tampón de carga contenía tampón HBSS (pH 7,4), BSA al 0,1% (albúmina de suero bovino), colorante FLUO-4 2 μ M; el tampón HBSS (pH 7,4) contenía 1 x HBSS, HEPES 20 mM, Pluronic F-127 al 0,01%, Probenicid 2,5 mM).

Las células en el tampón de carga se incubaron durante 45-60 minutos a 37°C. Después de incubación, las células se centrifugaron durante 3 minutos a 540 x g y se volvieron a suspender con 21 ml de tampón de HBSS (pH 7,4). Cada pocillo de una placa de 96 pocillos recubiertos de poli-D-lisina se llenó con 150 μ l de solución celular, un equivalente de 100.000 células/pocillo. La placa de 96 pocillos se centrifugó durante 2 minutos a 100 x g (sin freno) antes de un tiempo de recuperación de 30 minutos a 37°C. Después de este procedimiento, las células se estimularon con LPA (en HBSS a pH 7,4 y BSA al 0,1%) para determinar la CE_{50} de LPA en células HMC-1. Para la determinación del efecto inhibidor de los compuestos de fórmula I, se añadieron los compuestos de ensayo a las células en la placa de 96 pocillos 10 minutos antes de la adición del LPA. Los resultados del ensayo se expresan como % de activación, y se calculan usando el pico máximo de activación ($A_{m\acute{a}x}$). Los datos de CI_{50} del ensayo FLIPR descrito antes usando la línea de mastocitos humanos HMC-1 para los compuestos ilustrativos de la presente invención se muestran en la tabla 2. Se sembraron células BV-2 adherentes sobre las placas de 96 pocillos recubiertos de poli-D-lisina (100.000 células/pocillo) el día antes de llevar a cabo el ensayo FLIPR. La densidad de las células en la placa de 96 pocillos el día del ensayo FLIPR debería ser 90%. Después de aspirar el medio de cultivo, las células BV-2 se incubaron durante 30 minutos a 37°C con tampón de carga y se recuperaron en 150 μ l de tampón HBSS durante 30 minutos a 37°C. Después de este procedimiento, las células se estimularon con LPA (en HBSS a pH 7,4 y BSA al 0,1%) para determinar la CE_{50} de LPA en células BV-2. Para la determinación del efecto inhibidor de los compuestos de fórmula I, se añadieron los compuestos de ensayo a las células en la placa de 96 pocillos 10 minutos antes de la adición del LPA. Los datos de CI_{50} del ensayo FLIPR descrito antes usando la línea de células de la microglía murinas BV-2 para los compuestos ilustrativos de la presente invención se muestran en la tabla 3.

Tabla 2

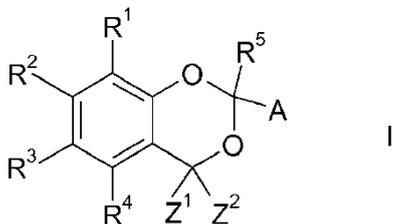
Ejemplo	CI_{50} (μ M)	Ejemplo	CI_{50} (μ M)
1	3,2	37	3,6
2	3,4	43	3,3
7	4,4	45	3,1
18	1,5	46	3,2
22	2,6	49	3,6
26	3,4	50	2,5
31	5,2	55	2,4
32	3,5	60	3,6
33	3,3	61	3,2
35	3,8	63	7,7

Tabla 3

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
1	4,1
12	8,0
18	1,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en donde

5 A se selecciona de la serie que consiste en R^{11} -O-C(O)-, R^{12} -N(R^{13})-C(O)- y Het^1 ;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), Ar-alquilo- (C_1-C_4) -, Ar, Het^2 , alquil- (C_1-C_4) -C(O)-, Ar-C(O)-, ciano, R^{14} -N(R^{15})-C(O)-, Het^3 -C(O)-, hidroxil, alquil- (C_1-C_4) -O-, Ar-O-, Ar-alquil- (C_1-C_4) -O-, alquil- (C_1-C_4) -S(O) $_n$ -, Ar-S(O) $_n$ -, R^{11} -N(R^{12})-S(O) $_2$ -, Het^3 -S(O) $_2$ -, alquil- (C_1-C_4) -NH-, di(alquil- (C_1-C_4))N-, Ar-NH- y Ar-N(alquilo- (C_1-C_4))-

10 y cualquiera de R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo carbocíclico que se selecciona de la serie que consiste en benceno y cicloalcano de 5 miembros a 7 miembros, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciano, alquil- (C_1-C_4) -O- y alquil- (C_1-C_4) -S(O) $_n$ -, y el anillo de cicloalcano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1 - C_4);

R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4);

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4);

20 uno de los grupos Z^1 y Z^2 es cicloalquilo (C_3 - C_8) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1 - C_8), cicloalquilo (C_3 - C_8) y fenilo, en donde todos los grupos cicloalquilo independientemente entre sí están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1 - C_4) y alquil- (C_1-C_4) -O-, y el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciano, alquil- (C_1-C_4) -O- y alquil- (C_1-C_4) -S(O) $_n$;

25 Ar es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, los cuales están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciano, alquil- (C_1-C_4) -O- y alquil- (C_1-C_4) -S(O) $_n$;

30 Het^1 es un heterociclo monocíclico, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_4), hidroxil y oxo;

35 Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1 - C_4);

40 Het^3 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el cual está unido Het^3 , y 0 o 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1 - C_4);

n se selecciona de los números 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

45 con la condición de que el compuesto de fórmula I no es el ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-

carboxílico, éster metílico del ácido 6-cloro-4-ciclohexil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico o ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde

A se selecciona de la serie que consiste en R^{11} -O-C(O)-, R^{12} -N(R^{13})-C(O)- y Het¹;

5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), Ar-alquilo- (C_1-C_4) -, Ar, Het², alquil- (C_1-C_4) -C(O)-, Ar-C(O)-, R^{14} -N(R^{15})-C(O)-, Het³-C(O)-, alquil- (C_1-C_4) -O-, Ar-O-, Ar-alquil- (C_1-C_4) -O-, alquil- (C_1-C_4) -S(O)_n-, Ar-S(O)_n-, R^{11} -N(R^{12})-S(O)₂-, Het³-S(O)₂-, alquil- (C_1-C_4) -NH- y di(alquil- (C_1-C_4))N-

10 y cualquiera de R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo carbocíclico que se selecciona de la serie que consiste en benceno y cicloalcano de 5 miembros o 6 miembros, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1 - C_4), y el anillo de cicloalcano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1 - C_4);

15 R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4);

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4);

20 uno de los grupos Z^1 y Z^2 es cicloalquilo (C_3 - C_8) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1 - C_8), cicloalquilo (C_3 - C_8) y fenilo, en donde todos los grupos cicloalquilo independientemente entre sí están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1 - C_4) y alquil- (C_1-C_4) -O-, y el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciano, alquil- (C_1-C_4) -O- y alquil- (C_1-C_4) -S(O)_n-;

25 Ar es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciano, alquil- (C_1-C_4) -O- y alquil- (C_1-C_4) -S(O)_n-;

30 Het¹ es un heterociclo monocíclico, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_4), hidroxilo y oxo;

35 Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1 - C_4);

Het³ es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el cual está unido Het³, y 0 o 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1 - C_4);

40 n se selecciona de los números 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 o 2, en donde

45 A se selecciona de R^{11} -O-C(O)- o Het¹;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), Ar-alquilo- (C_1-C_4) -, Ar, Het², alquil- (C_1-C_4) -C(O)-, Ar-C(O)-, R^{14} -N(R^{15})-C(O)-, Het³-C(O)-, alquil- (C_1-C_4) -O-, Ar-O-, Ar-alquil- (C_1-C_4) -O-, R^{11} -N(R^{12})-S(O)₂-, Het³-S(O)₂-, alquil- (C_1-C_4) -NH- y di(alquil- (C_1-C_4))N-

50 y cualquiera de R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo carbocíclico que se selecciona de la serie que consiste en benceno y cicloalcano de 5 miembros o 6 miembros, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes

seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), y el anillo de cicloalcano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

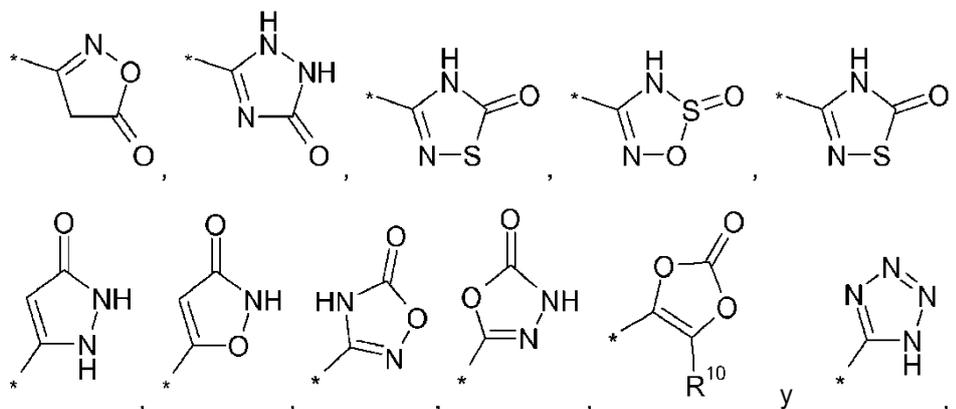
R⁵ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 5 R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 10 uno de los grupos Z¹ y Z² es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo, en donde todos los grupos cicloalquilo independientemente entre sí 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), y el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 15 Ar es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que están todos 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-;

Het¹ se selecciona de la serie que consiste en



en donde R¹⁰ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

- 20 Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes, seleccionados de la serie que consiste en N, O y S, que está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

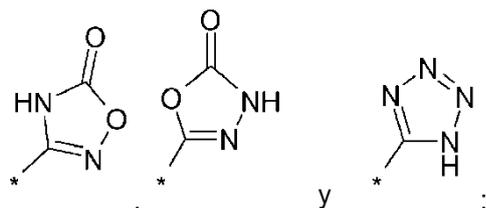
- 25 Het³ es un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el cual está unido Het³, y 0 o 1 heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de la serie que consiste en N, O y S, y el cual no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

- 30 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

A se selecciona de la serie que consiste en R¹¹-O-C(O)-,



R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo

(C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O-, perfluoroalquil-(C₁-C₄)-O-, fenilo, pirrolilo, piridinilo, piridinil-O-, pirrolidinil-S(O)₂-, morfolinilo, Ar-C(O)-, Ar-O-, di(alquil-(C₁-C₄))N-, Ar-alquilo-(C₁-C₄)- y Ar- alquil-(C₁-C₄)-O-,

- 5 y cualquiera de los grupos R¹ y R², o R² y R³, o R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo de benceno o un anillo de ciclohexano, en donde el anillo de benceno no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), y el anillo de ciclohexano no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

R⁵ es hidrógeno o metilo;

- 10 Z¹ y Z² son iguales y son cicloalquilo (C₃-C₈), o uno de los restos Z¹ y Z² es cicloalquilo (C₃-C₈) y el otro es hidrógeno o fenilo;

Ar es fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno y alquil-(C₁-C₄)-O-;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que se selecciona de la serie que consiste en

Ácido 4,4-diciclohexil-7-pirrol-1-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-6-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-7-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

- 20 Ácido 4,4-diciclohexil-6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-7-dimetilamino-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-5,7-dimetoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

- 25 Ácido 4,4-diciclohexil-5-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 7-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 6-terc-butil-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

- 30 Ácido 4,4-diciclohexil-6-yodo-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-6-trifluorometil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-2-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-6-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

- 35 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-5-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-6-piridin-4-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 4,4-diciclohexil-6-(3-metoxi-fenoxi)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

- 40 Ácido 6-(3-cloro-fenoxi)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

Ácido 6-(4-cloro-benzoil)-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,

- Ácido 4,4-diciclohexil-6-(piridin-3-iloxi)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-5-etoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 5 Ácido 7-butoxi-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6,8-dicloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 1,1-diciclohexil-1H-nafto[2,1-d][1,3]dioxina-3-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-fenil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 10 Ácido 4,4-diciclohexil-7-metoxi-5-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 7-benciloxi-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-7-morfolin-4-il-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 15 Ácido 4,4-diciclohexil-4H-nafto[1,2-d][1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-5,7-difluoro-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 1,1-diciclohexil-7,8,9,10-tetrahidro-1H-nafto[2,1-d][1,3]dioxina-3-carboxílico,
 20 Ácido 4,4-diciclohexil-8-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 8-terc-butil-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 10-bencil-4,4-diciclohexil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-diciclohexil-7-dietilamino-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-bromo-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 25 Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4-cicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-bromo-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-cloro-4,4-diciclooctil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 30 Ácido 6-cloro-4,4-dicicloheptil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 4,4-dicicloheptil-6-trifluorometoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 Ácido 6-bromo-4,4-dicicloheptil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico,
 5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-1H-tetrazol,
 3-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,
 35 Éster metílico del ácido 6-cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxina-2-carboxílico, y
 5-(6-Cloro-4,4-diciclohexil-4H-benzo[1,3]dioxin-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona,
 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para usar como medicamento.
- 5 7. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el tratamiento de una enfermedad sensible a la inhibición del receptor de LPA LPAR5 o a la reducción o inhibición de la agregación de plaquetas o formación de trombos o la reducción o inhibición de la activación de mastocitos o a la reducción o inhibición de la activación de células de la microglía.
- 10 8. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa o arterial, tromboflebitis, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, trastornos cardiovasculares, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio agudo, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, púrpura citopénica trombótica, trastornos inflamatorios, hiperalgesia, asma, esclerosis múltiple, dolor inflamatorio, angiogénesis, respuestas alérgicas o reestenosis.
- 15 9. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el tratamiento de la formación de trombos anómala, infarto agudo de miocardio, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, injerto de bypass de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento luminal de vasos, reestenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la permeabilidad del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis a largo plazo, formación de trombos patológicos que se produce en las venas de las extremidades inferiores después de una cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante choque séptico, infecciones víricas o cáncer.
- 20 10. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el tratamiento del dolor inflamatorio, asma, angiogénesis, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central o del sistema nervioso periférico, esclerosis múltiple, mielitis transversa, neuritis óptica, enfermedad de Devic, síndrome de Guillain-Barre o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- 25 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30