

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 931**

51 Int. Cl.:

C07D 513/06 (2006.01)

C07D 513/16 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2010 PCT/IN2010/000579**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2011 WO11045811**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2010 E 10760108 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2385948**

54 Título: **Tiazolo y oxazolo-pirimidinonas condensadas**

30 Prioridad:

13.10.2009 IN 1249KO2009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2018

73 Titular/es:

**TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)**

**Torrent House Off Ashram Road Near Dinesh Hall
380 009 Ahmedabad
Gujarat , IN**

72 Inventor/es:

**SRIVASTAVA, SANJAY;
CHHIPA, LAXMIKANT;
GUPTA, RAMESH, CHANDRA;
DESHPANDE, SHAILESH;
CHAUDHARI, ANITA;
MOHANAN, ANOOKH;
DUTT, CHAITANYA;
CHAUTHAIWALE, VIJAY;
BADANTHADKA, MURALI y
JAMADARKHANA, PRASHANT, G.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 653 931 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

Tiazolo y oxazolo-pirimidinonas condensadas

Campo de la invención:

5 La presente invención se refiere a compuestos de tiazolo y oxazolo-pirimidinona novedosos de fórmula (I), a sus sales farmacéuticamente aceptables, y a sus estereoisómeros, tautómeros, hidratos y solvatos. La presente invención también engloba composiciones farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. La invención se refiere además al uso de los compuestos mencionados anteriormente para la preparación de medicamentos para su uso como productos farmacéuticos.

Antecedentes de la invención:

10 El factor de transcripción HIF (factor inducible por hipoxia) desempeña un papel fundamental en la homeostasis de oxígeno. Una respuesta temprana a la hipoxia tisular es la inducción del factor inducible por hipoxia (HIF), un activador transcripcional de PAS (Per/Arnt/Sim) de motivo básico hélice-bucle-hélice (bHLH) que media en cambios en la expresión génica en respuesta a cambios en la concentración de oxígeno celular. HIF es un heterodímero que consiste en una subunidad beta expresada de manera constitutiva y una de las dos subunidades alfa, HIF α 1 e HIF α 2.¹

15 En células oxigenadas (normóxicas), las subunidades HIF α se degradan rápidamente mediante un mecanismo que implica ubiquitinación por el complejo de ligasa E3 supresora tumoral de von Hippel-Lindau (pVHL). En condiciones hipóxicas, no se degrada HIF α , y se acumula un complejo de HIF α / β activo en el núcleo y activa la expresión de varios genes incluyendo de enzimas glicolíticas, transportador de glucosa (GLUT)-1, eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y adrenomedulina.¹

20 Por tanto, la activación de HIF es uno de los mecanismos adaptativos destacados asociados con hipoxia/isquemia. Tal como se mencionó, la activación de HIF da como resultado una expresión potenciada de genes que realizan múltiples funciones para enfrentarse a y recuperarse de condiciones hipóxicas/isquémicas.² En células oxigenadas (normóxicas), dos residuos de prolina conservados de las subunidades HIF α experimentan hidroxilación. Esta reacción está catalizada por HIF proliil-hidroxilasas (PHD). HIF α proliil-hidroxilada interacciona con pVHL y se degrada rápidamente por la maquinaria del proteasoma. Además, en células normóxicas, una asparagina conservada de HIF α también experimenta hidroxilación. Esta reacción está catalizada por HIF asparagil hidroxilasa (FIH). HIF α asparagil-hidroxilada no puede interaccionar con el coactivador transcripcional CBP/p300.

25 En condiciones hipóxicas/isquémicas, ambas actividades HIF proliil e HIF asparagil hidroxilasa se reducen drásticamente debido a la cantidad limitante de oxígeno molecular. Como resultado, HIF α no está destinada a la degradación por el proteasoma y así se estabiliza. Además, HIF α puede interaccionar con el coactivador transcripcional CBP/p300. Tal HIF α estabilizada y transcripcionalmente activa forma entonces un heterodímero con la subunidad HIF-beta y se transloca al núcleo y provoca la transactivación de genes diana de HIF¹.

30 Por tanto, la inhibición de HIF proliil hidroxilasas e HIF asparagil hidroxilasa puede ser un potente enfoque para la activación independiente de oxígeno de HIF. Tal activación de HIF por medios farmacológicos da como resultado una expresión potenciada de genes que realizan múltiples funciones para enfrentarse a y recuperarse de condiciones hipóxicas/isquémicas. Las dianas de HIF incluyen genes responsables de la regulación vasomotora (por ejemplo, adrenomedulina, eNOS, hemo-oxigenasa), el metabolismo energético (por ejemplo Glut-1, anhidrasa carbónica-9), la señalización angiogénica (por ejemplo VEGF, receptor 1 de VEGF) y la eritropoyesis (por ejemplo eritropoyetina, transferrina, receptor de transferrina)¹. Por tanto, la activación de HIF puede ofrecer beneficios terapéuticos significativos en diversos estados patológicos tales como anemia de diversos tipos y lesiones tisulares provocadas por hipoxia/isquemia en estados como lesión renal aguda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperusión hepática, enfermedades vasculares periféricas y trasplante de hígado o riñón^{3,4,5,6,7,8}.

35 La anemia se caracteriza por una disminución del número normal de glóbulos rojos, que está provocada generalmente por pérdida de sangre (hemorragia), destrucción excesiva de glóbulos rojos (hemólisis) o producción deficiente de glóbulos rojos (hematopoyesis ineficaz). Puesto que la hemoglobina normalmente oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos, la anemia conduce a hipoxia en órganos. Puesto que todas las células humanas dependen del oxígeno para su supervivencia, la anemia puede tener una amplia variedad de consecuencias clínicas.

40 A menudo se produce anemia en los ancianos, en pacientes con cáncer, particularmente aquellos que reciben quimioterapia y que se someten a radioterapia, pacientes con enfermedades renales y en una amplia variedad de estados asociados con enfermedades crónicas. De manera frecuente, la causa de la anemia es una producción reducida de eritropoyetina (EPO) lo que da como resultado que se impide la eritropoyesis.

45 La eritropoyetina (EPO), una hormona que se produce de manera natural y que se produce en respuesta a HIF α , estimula la producción de eritrocitos. EPO se secreta normalmente por los riñones, y EPO endógena está

aumentada en condiciones de oxígeno reducido (hipoxia)⁹.

La administración exógena de EPO es una de las modalidades de tratamiento aceptadas de la anemia particularmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, pacientes con cáncer que se someten a radioterapia y/o quimioterapia; sin embargo su uso es limitado por el alto coste y el riesgo aumentado de trombosis e hipertensión¹⁰.

- 5 La isquemia se define como una escasez absoluta o relativa de oxígeno en un tejido u órgano y puede resultar de trastornos tales como aterosclerosis, diabetes, tromboembolias, hipotensión, etc. El corazón, cerebro y riñón son especialmente sensibles al estrés isquémico provocado por un escaso riego sanguíneo.

La isquemia puede ser aguda (aparición repentina y corta duración) o crónica (aparición lenta con larga duración o recaída frecuente). La isquemia aguda se asocia a menudo con necrosis tisular regional, irreversible (un infarto), mientras que la isquemia crónica se asocia habitualmente con lesión tisular hipóxica transitoria. Sin embargo, si la disminución de la perfusión es prolongada o intensa, la isquemia crónica también puede asociarse con un infarto. Se producen habitualmente infartos en el bazo, riñón, pulmones, cerebro y corazón, produciendo trastornos tales como infarto intestinal, infarto pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio.

Los trastornos isquémicos e hipóxicos son una causa principal de morbimortalidad.

- 15 Actualmente, el tratamiento de trastornos isquémicos e hipóxicos se centra en el alivio de los síntomas y el tratamiento de trastornos causales pero ninguna de estas terapias aborda directamente el daño tisular producido por la isquemia e hipoxia.

La administración exógena de algunos de los genes diana de HIF tales como de eritropoyetina, VEGF, adrenomedulina ha mostrado una recuperación funcional significativa en la lesión por isquemia e isquemia-reperusión de corazón, riñón, cerebro e hígado.^{11,12,13,14}

Debido a las deficiencias en los tratamientos actuales de anemia y enfermedades debidas a hipoxia e isquemia, sigue habiendo la necesidad de compuestos que sean eficaces en el tratamiento de anemias de diferentes tipos tales como anemia en ancianos o anemia asociada con enfermedades crónicas o insuficiencia renal o cáncer o infección o diálisis o cirugía o quimioterapia y en trastornos isquémicos/hipóxicos tales como lesión renal aguda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperusión hepática y enfermedades vasculares periféricas.

Los compuestos de esta invención proporcionan un medio para inhibir HIF hidroxilasas y activar de ese modo el HIF, lo que da como resultado una expresión potenciada del amplio espectro de genes diana incluyendo eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), adrenomedulina etc. y por tanto son útiles en el tratamiento de diversos trastornos incluyendo anemia de diferentes tipos y estados asociados con isquemia/hipoxia.

El documento EP 661269 da a conocer amidas de ácido carboxílico heterocíclicas sustituidas y su uso como inhibidores de prolil-4-hidroxilasa y como inhibidores de la biosíntesis de colágeno.

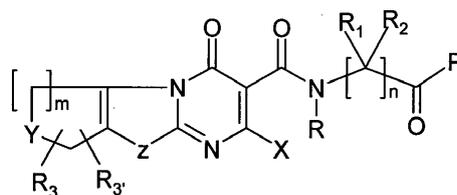
Adicionalmente, diversas publicaciones de patente tales como los documentos WO2003049686, WO2003053997, WO2004108121, WO2007146425, WO2007146438 dan a conocer los compuestos que estabilizan HIF α y su uso para la prevención y el tratamiento de estados asociados con isquemia e hipoxia y estados asociados con EPO como anemia y trastornos neurológicos.

El documento JP 5039293 da a conocer diversos derivados de tiazolopirimidina condensados y sustituidos o sus sales, útiles como agente de inmunomodulación.

Las publicaciones internacionales WO2009039321 y WO2009039322 dan a conocer derivados de glicina N-sustituidos heteroaromáticos bicíclicos, que son antagonistas de HIF prolil hidroxilasas y son útiles para tratar enfermedades que se benefician de la inhibición de estas enzimas como la anemia.

Sumario de la invención:

En una realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I),



(I)

45 sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, tautómeros, hidratos y solvatos;

en la que,

cuando Y es NR₄, O, S o SO₂, m es de 1 a 2 y cuando Y es C(R₅)(R₆), m es de 1 a 4;

n es de 1 a 6;

P es -OH, -OR₇, -NH₂, -NHR₇, -NR₇ R₇, -NHSO₂R₇, -NHCOR₇, -NHOH o -NHOR₇;

5 X es -OH, -OR₇, -SR₇, -SOR₇, -SO₂R₇, -NHR₇ o -NR₇R₇;

Z es S u O;

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, -alquil C₁-C₈-arilo o -alquil C₁-C₈-heteroarilo;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, -cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, -CH₂-arilo y -CH₂-heteroarilo, o

10 R₁ y R₂ pueden unirse entre sí para formar un anillo monocíclico de 3-6 miembros o bicíclico de 9-12 miembros;

R junto con cualquiera de R₁ o R₂ del átomo de carbono adyacente puede formar un anillo de heteroarilo o heterociclilo monocíclico de 3-6 miembros o bicíclico de 8-11 miembros;

R₃ y R₃' en cada aparición se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxilo C₁-C₅ y halo;

15 R₃ y R₃' también pueden presentes en una disposición gem-di-halo, gem-di-alquilo o espirocicloalquilo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₈-arilo, -alquil C₁-C₈-heteroarilo, -alquil C₁-C₂-heterociclilo, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C(S)NR₈R₉ y -SO₂R₈, en los que los radicales arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₈, -cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, -alcoxilo, halo, CN, -CF₃, -OCF₃, -O-arilo, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-arilo, -NH₂, -NHR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -NHCO-(C₁-C₈) alquilo, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-arilo, -COOH, -C(O)NH-alquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₈, -C(O)O-arilo, -SO₂NH-alquilo C₁-C₈, -SO₂NH-arilo y -SO₂NH-heteroarilo;

20

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, fluoro, -COOH, -CONH-alquilo C₁-C₈, -NHCO-alquilo C₁-C₈, -NHCO-arilo, -NHCO-heteroarilo, -NH-SO₂ alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-arilo y -NH-SO₂-heteroarilo;

25

R₅ y R₆ pueden unirse entre sí para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterociclilo de 3-6 miembros;

R₇, R₇, R₁₀ y R₁₀' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇ y -alquil C₁-C₈-arilo;

30 R₇ y R₇' o R₁₀ y R₁₀' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado y parcialmente saturado monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-14 miembros; el anillo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O; en el que anillo saturado y parcialmente saturado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₈, -cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, -alcoxilo, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -O-arilo, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-arilo, -NH₂, -NHR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -NH-CO-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-arilo, -COOH, -C(O)NH-alquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₈, -C(O)O-arilo, -SO₂NH-alquilo C₁-C₈, -SO₂NH-arilo y -SO₂NH-heteroarilo;

35

R₈ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo, -alquil C₁-C₈-arilo, -alquil C₁-C₂-heterociclilo, heteroarilo y -alquil C₁-C₈-heteroarilo, en los que los radicales arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OH, alcoxilo, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -O-arilo, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-arilo, -NH₂, -NHR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -NH-CO-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -C(O)OH, -C(O)NH-alquilo C₁-C₈, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -NHCONH-alquilo C₁-C₈, -NHCONH-arilo, -SO₂NH-alquilo C₁-C₈, -SO₂NH-arilo y -SO₂NH-heteroarilo;

40

R₉ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o -alquil C₁-C₈-arilo;

45 R₈ y R₉ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 5-6 miembros.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto como anteriormente, sin embargo incluyendo únicamente sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se describen en el presente documento productos intermedios de síntesis que son útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y un procedimiento para preparar tales productos intermedios.

Se describe en el presente documento un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento en los esquemas A, B, C, D y E.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de anemia.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de anemia de ancianos o anemia asociada con estados como enfermedades crónicas, insuficiencia renal, cáncer, infección, diálisis, cirugía y quimioterapia.

10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de daño tisular provocado por isquemia renal, isquemia cardiovascular, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática o isquemia vascular periférica.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de daño tisular provocado por trastornos isquémicos incluyendo lesión renal aguda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión hepática y enfermedades vasculares periféricas.

15 Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de daño tisular provocado por lesión por isquemia-reperfusión mientras se realizan procedimientos de trasplante de órganos como hígado o riñón.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar anemia.

20 Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar anemia de ancianos o anemia asociada con estados como enfermedades crónicas, insuficiencia renal, cáncer, infección, diálisis, cirugía y quimioterapia.

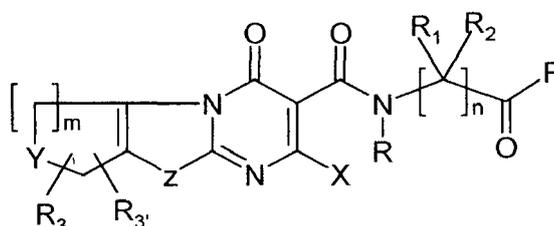
25 Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de daño tisular provocado por isquemia renal, isquemia cardiovascular, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática o isquemia vascular periférica.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de daño tisular provocado por trastornos isquémicos incluyendo lesión renal aguda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión hepática y enfermedades vasculares periféricas.

30 Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de daño tisular provocado por lesión por isquemia-reperfusión mientras se realizan procedimientos de trasplante de órganos como hígado o riñón.

Descripción detallada de la invención:

En una realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I),



(I)

35 sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, tautómeros, hidratos y solvatos, en la que R, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, X, Y, Z, m, n y P son tal como se definieron anteriormente.

Una familia de compuestos específicos de particular interés dentro de la fórmula (I) anterior consiste en compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como sigue:

40

N.º de comp.	Nombre químico
1	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
2	éster etílico del ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico
3	ácido [(2-hidroxi-7-metanosulfonil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
4	ácido {[2-hidroxi-7-(3-metil-butiril)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
5	ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(propano-2-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
6	ácido 1-[(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-ciclopentanocarboxílico
7	ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(tolueno-4-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
8	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-fenilcarbamoil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
9	ácido [(7-ciclopropanocarboxil-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
10	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
11	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7,8-dihidro-4H,6H-ciclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonil)-amino]-acético
12	sal de sodio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
13	ácido [(7-terc-butyl-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
14	ácido 3-[(2-hidroxi-4-oxo-7,8-dihidro-4H,6H-ciclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonil)-amino]-propiónico
15	ácido 3-[(7-terc-butyl-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico
16	ácido {[7-(4-fluoro-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
17	ácido {[7-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
18	ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
19	ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
20	ácido {[7-(2,2-dimetil-propionil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
21	ácido {[7-(4-butyl-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
22	ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-trifluorometoxi-benzoil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
23	ácido {[7-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
24	{[7-(4-fluoro-feniltiocarbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
25	ácido [(2-hidroxi-7-isopropiltiocarbamoil)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
26	éster bencilico del ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico
27	ácido {[7-(2-ciclopropil-acetil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
28	ácido {[7-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
29	ácido {[7-(2-ciclopentil-acetil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
30	ácido 3-[(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-propiónico
31	ácido {[2-hidroxi-7-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
32	ácido 2-[(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-propiónico
33	ácido {[7-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-

ES 2 653 931 T3

N.º de comp.	Nombre químico
	3-carbonil]-amino}-acético
34	ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
35	ácido {[7-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
36	ácido {[7-(3-ciano-piridin-2-il)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
37	ácido {[7-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
38	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-4H-11-tia-1,4a-diaza-cicloocta[a]indeno-3-carbonil)-amino]-acético
39	ácido [(2-hidroxi-7-indan-5-ilmetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
40	ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico
41	ácido{[7-(3,5-dimetoxi-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
42	ácido {[2-hidroxi-7-(4-metanosulfonil-benzoil)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
43	ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico (isómero L)
44	ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico(isómero D)
45	ácido {[7-(3,5-dicloro-4-metoxi-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
46	ácido {[7-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
47	ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-propil-benzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
48	ácido {[7-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
49	ácido {[7-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
50	sal de clorhidrato del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
51	ácido {[2-hidroxi-7-(7-metoxi-6-metil-indan-4-ilmetil)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
52	ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
53	ácido [(7,7-dietil-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
54	ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico
55	ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-fenil-acético, isómero L
56	ácido [(7-benzoilamino-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
57	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-oxa-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
58	ácido [(2-hidroxi-7-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
59	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-propil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
60	ácido [(2-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-ftuoreno-3-carbonil)-amino]-acético
61	ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-metil-amino]-acético
62	ácido 1-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico
63	ácido 1-(7,7-dimetil-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-piperidin-4-carboxílico
64	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
65	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-7-oxa-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
66	ácido [(2-hidroxi-5,7,7-trimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-

N.º de comp.	Nombre químico
	amino-acético
67	ácido [(2-hidroxi-4,7,7-trioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-71ambda 6 ,9-ditia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
68	ácido [(2-metilsulfanil-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-7,9-ditia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
69	éster etílico del ácido [(5-etoxi-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
70	N-[(2'-hidroxi-4'-oxo-6',9'-dihidro-4'H,7'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirimido[2,1-b][1,3]benzotiazol]-3'-il)carbonil]glicina
71	ácido [(7-isopropil-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
72	ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-7-carboxílico
73	ácido {[7-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diazafluoreno-3-carbonil]-amino}-acético
74	ácido 2-[(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-3-metilpentanoico (isómero L)
75	ácido 3-(1H-indol-2-il)-2-[(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico (isómero L)
76	ácido 3-(3H-imidazol-4-il)-2-[(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico (isómero L)
77	ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-[(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diazafluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico (isómero L)
78	ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-piridin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
79	(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico
80	sal de sodio del ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético
81	ácido [(2-etoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
82	sal de sodio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
83	sal de arginina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (2:1)
84	sal de lisina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
85	sal de dipotasio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
86	sal de calcio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (2:1)
87	sal de magnesio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (2:1)
88	sal de amonio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
89	sal de dietilamina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
90	sal de colina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
91	sal de trometamina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
92	sal de histidina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
93	carbamoilmetil-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico
94	hidroxicarbamoilmetil-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico
95	ácido [(4-cloro-bencil)-(2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diazabeno[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético
96	ácido 4-[ciclopentil-(2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diazabeno[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-butírico
97	(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico
98	ciclohexilcarbamoilmetil-amida del ácido 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-

N.º de comp.	Nombre químico
99	benzo[a]azuleno-3-carboxílico (bencilcarbamoil-metil)-amida del ácido 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico
100	ácido 4-[ciclopentil-(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-butírico
101	ácido [bencil-(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético

Definiciones:

Las siguientes definiciones se aplican a los términos usados en la totalidad de esta memoria descriptiva, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos:

5 El término “compuesto” empleado en el presente documento se refiere a cualquier compuesto englobado por la fórmula genérica dada a conocer en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, isómeros E y Z, y pueden presentar átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) y, por tanto, pueden existir como enantiómeros, diaestereoisómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas descritas en el presente documento engloban todos los posibles estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura) y mezclas estereoisoméricas (racematos). El compuesto descrito en el presente documento, puede existir como un isómero conformacional tal como una forma de silla o bote. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas incluyendo la forma enólica, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas descritas en el presente documento engloban todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, los compuestos pueden hidratarse o solvatarse. Determinados compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento.

El uso de los términos “un/o” y “una” y “el/la” y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) ha de interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

Además, debe entenderse, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, que un guión (“-”) indica el punto de unión de la estructura de unión a la parte restante de la molécula.

La nomenclatura de los compuestos de la presente invención tal como se indica en el presente documento es según el programa ISIS® draw (versión 2.2) de MDL & ACD/Labs Pro-versión 12.0.

30 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto, que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como acético ácido, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido subérico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto original por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

Tal como se usa en el presente documento, el término “polimorfo” se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula química, el mismo tipo de sal y que tienen la misma forma de hidrato/solvato pero que tienen diferentes propiedades cristalográficas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “hidrato” se refiere a un compuesto que tiene varias moléculas de agua unidas al compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un compuesto que tiene varias moléculas de disolvente unidas al compuesto.

5 La presente invención también engloba compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan rápidamente cambios químicos en condiciones fisiológicas (*in vivo*) para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*, por ejemplo, depósito de parche transdérmico con una enzima o un producto químico adecuado. Los profármacos son, en cierto entorno, por ejemplo, un depósito de parche transdérmico con una enzima o un producto químico adecuado. Los profármacos son, en cierta situación, más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en la composición farmacológica con respecto al fármaco original. Los ésteres, derivados de peptidilo y similares, de los compuestos son los ejemplos de profármacos de la presente invención. Un éster hidrolizable (o escindible) *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original.

El término “sustituido”, tal como se usa en el presente documento, incluye mono y polisustitución con un sustituyente nombrado en la medida en que tal sustitución individual y múltiple (incluyendo sustitución múltiple en el mismo sitio) esté permitida químicamente y lo que significa que uno o más hidrógenos cualesquiera en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, cuando un sustituyente es ceto, entonces se reemplazan los dos hidrógenos en el átomo. Todos los sustituyentes (R, R₁, R₂ ...) y sus sustituyentes adicionales descritos en el presente documento pueden unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la formación de un compuesto estable.

Tal como se usa en el presente documento, un sustituyente “halo” o “halógeno” es un radical de halógeno monovalente elegido de cloro, bromo, yodo y fluoro.

El término “alquilo” usado o bien solo o bien en unión con otro grupo se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado que tiene el número indicado de átomos de carbono y que no está sustituido o está sustituido. Cuando se usa un subíndice con referencia a un alquilo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, “C₁-C₆” se referirá a cualquier grupo alquilo que contiene de uno a seis carbonos en la estructura. Alquilo puede ser de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico. Dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieren significativamente en la preparación de compuestos que se encuentran dentro del alcance de esta invención. Dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₃, amino, mono(alquil C₁₋₃)amino, di(alquil C₁₋₃)amino, alquilo C₁₋₃ e hidroxilo.

El término “alcoxilo” se refiere a cualquier grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el presente documento unido al resto molecular original a través de un puente de oxígeno.

El término “arilo” se refiere a un grupo aromático por ejemplo, que es un sistema de anillos que contiene carbonos monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, que puede no estar sustituido o estar sustituido.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros, que tiene al menos un heteroátomo, que puede no estar sustituido o estar sustituido. El término “heteroátomo” tal como se usa en el presente documento incluye oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “heterocíclico” se refiere a un grupo cíclico total o parcialmente saturado, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico de 3 a 14 miembros, que tiene al menos un heteroátomo, que puede no estar sustituido o estar sustituido. El término “heteroátomo” tal como se usa en el presente documento incluye oxígeno, azufre y nitrógeno.

Tal como se usa en el presente documento, “temperatura ambiente” se refiere a una temperatura de entre 25°C y 35°C.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “mamífero” significa un ser humano o animal tal como monos, primates, perros, gatos, caballos, vacas, etc.

Los términos “tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno tal como se usa en el presente documento significan administrar un compuesto a un mamífero que lo necesita. El compuesto puede administrarse proporcionando de ese modo un efecto profiláctico en cuanto a la prevención completa o parcial o el retraso del inicio de una enfermedad o un trastorno o signo o síntoma del mismo; y/o el compuesto puede administrarse proporcionando de ese modo una cura parcial o completa para una enfermedad o un trastorno y/o efecto adverso

atribuible al trastorno.

La expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, modo de administración, la enfermedad y su intensidad y la edad, el peso, etc., del paciente que va a tratarse.

En la totalidad de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas ha de entenderse que los términos “comprenden” e “incluyen” y variaciones tales como “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye” han de interpretarse de manera incluyente, a menos que el contexto requiera otra cosa. Es decir, el uso de estos términos puede implicar la inclusión de un elemento o elementos no citados específicamente.

Se ha hallado sorprendentemente que compuestos tricíclicos parcialmente saturados que contienen uno o más heteroátomos presentan un mejor perfil de actividad *in vitro*.

Se describe en el presente documento el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I).

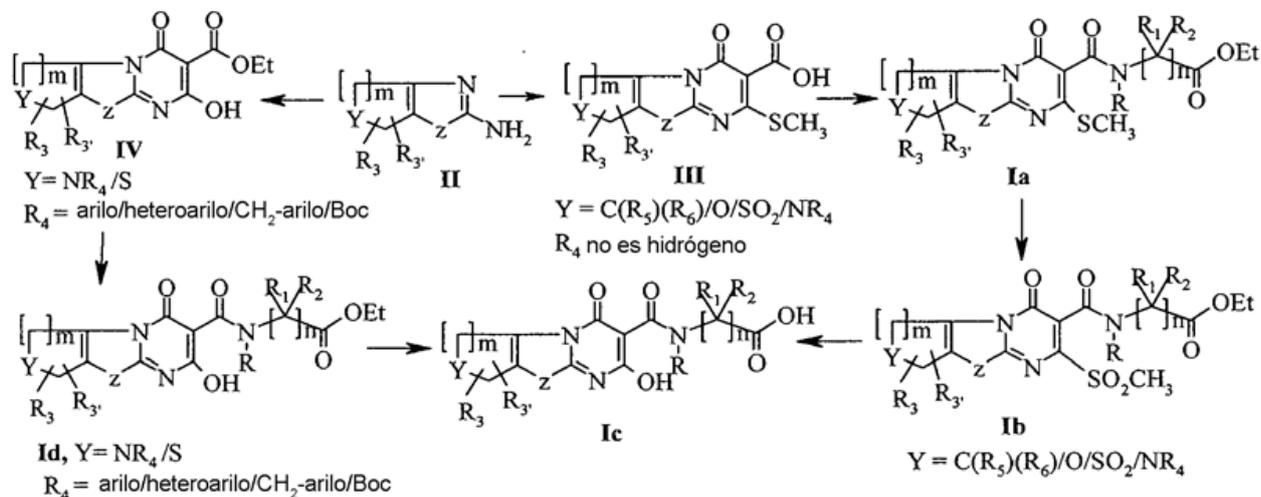
Se facilitan los siguientes esquemas de reacción para dar a conocer la síntesis de los compuestos según la presente invención.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse tal como se describe en los esquemas a continuación.

La fórmula (I) incluye, pero no se limita a, compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) e (Ik); el compuesto de fórmula (Ia) incluye, pero no se limita a, compuestos de fórmula (Ia-1) e (Ia-2); el compuesto de fórmula (Ic) incluye, pero no se limita a, compuestos de fórmula (Ic-1), (Ic-2) e (Ic-3); el compuesto de fórmula (Id) incluye, pero no se limita a, compuestos de fórmula (Id-1) e (Id-2).

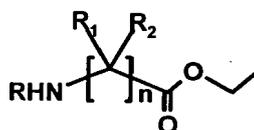
El compuesto de fórmula (Ia-Ik), que pertenece a la fórmula general (I), puede prepararse mediante los siguientes métodos descritos en los esquemas A, B, C, D y E.

Esquema A



Pueden sintetizarse compuestos que pertenecen a la fórmula general (I) tales como compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) e (Id), a partir de compuestos de fórmula (III) y (IV) tal como se muestra en el esquema A, en los que R, R₁, R₂, R₃, R₃’, Z, m y n son tal como se definieron anteriormente mientras que Y y R₄ se definen en el esquema A.

En general, el compuesto de fórmula (Ia) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con diversos aminoésteres que tienen la siguiente fórmula general,

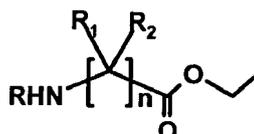


en la que, n, R, R₁, R₂ son tal como se definieron anteriormente, usando reactivos de acoplamiento adecuados tales como carbodiimidias, CDI (1,1'-carbonyldiimidazol) o PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio) en presencia de una base como amina terciaria tal como trietilamina y en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, diclorometano, etc.

5 El compuesto de fórmula (Ib) puede prepararse mediante la oxidación de compuestos de fórmula (Ia) con reactivos de oxidación adecuados tales como perácido o peróxido de hidrógeno en un disolvente como dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente durante 2-6 h. El compuesto de fórmula (Ib), tras hidrólisis alcalina en presencia de una base incluyendo hidróxido alcalino tal como hidróxido de sodio y en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, agua o una mezcla de los mismos, proporciona el compuesto de fórmula (Ic).

El compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante el calentamiento de aminas apropiadas de fórmula (II) con 5-(bisetilulfanil-metilen)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona en un disolvente adecuado tal como un disolvente alcohólico o dimetilformamida a 80-85°C durante 2-24 h.

10 El compuesto de fórmula (Id) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con diversos aminoésteres que tienen la siguiente fórmula general,



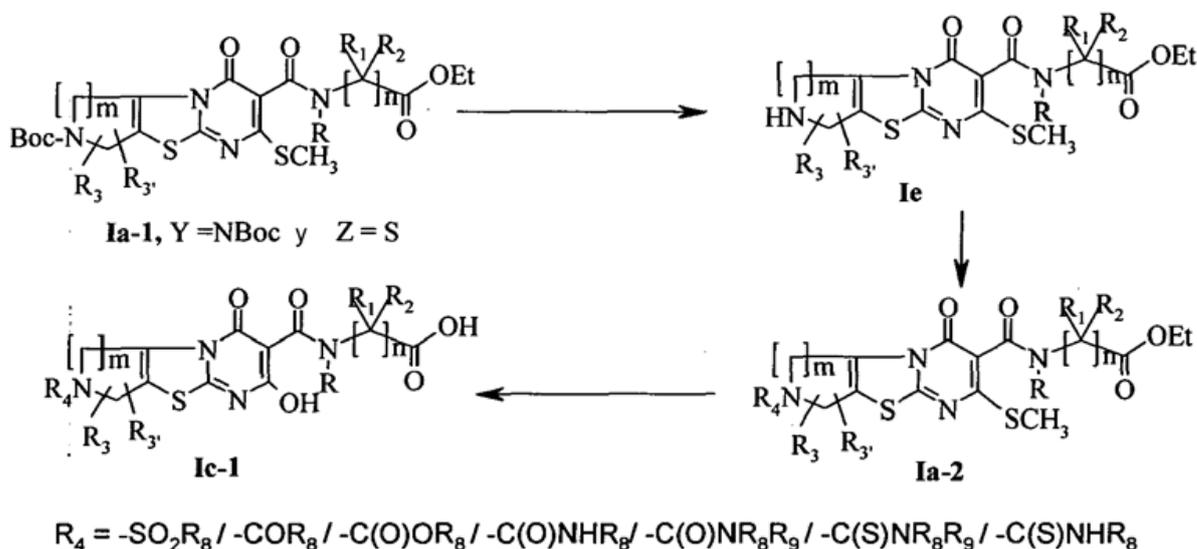
en la que, n, R, R₁, R₂ son tal como se definieron anteriormente, en un disolvente adecuado y base tal como piridina a 100-110°C durante de 2 a 6 h.

15 El compuesto de fórmula (Ic) también puede prepararse mediante hidrólisis alcalina del compuesto de fórmula (Id) en presencia de una base incluyendo hidróxido alcalino tal como hidróxido de sodio y en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, agua o una mezcla de los mismos.

El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse haciendo reaccionar las aminas apropiadas de fórmula (II) con metanotricarboxilato de trietilo en un disolvente adecuado tal como xileno, tolueno o bromobenceno a temperatura elevada.

20 El compuesto de fórmula (II) tal como tiazol-2-aminas (Z es S) u oxazol-2-aminas (Z es O) o bien se sintetiza usando métodos descritos en la bibliografía (documento US 2006/0252837, documento US4423048 y J. Med. Chemistry, 2002, 45(23), 5090-5097) o bien está disponible comercialmente.

Esquema B



25 Pueden prepararse varios derivados no N-sustituídos y N-sustituídos pertenecientes a la fórmula (I), tales como compuestos de fórmula (Ie), (Ia-2) e (Ic-1) a partir del compuesto de fórmula (Ia-1), tal como se muestra en el esquema B, en el que R, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R₈, R₉, m y n son tal como se definieron anteriormente.

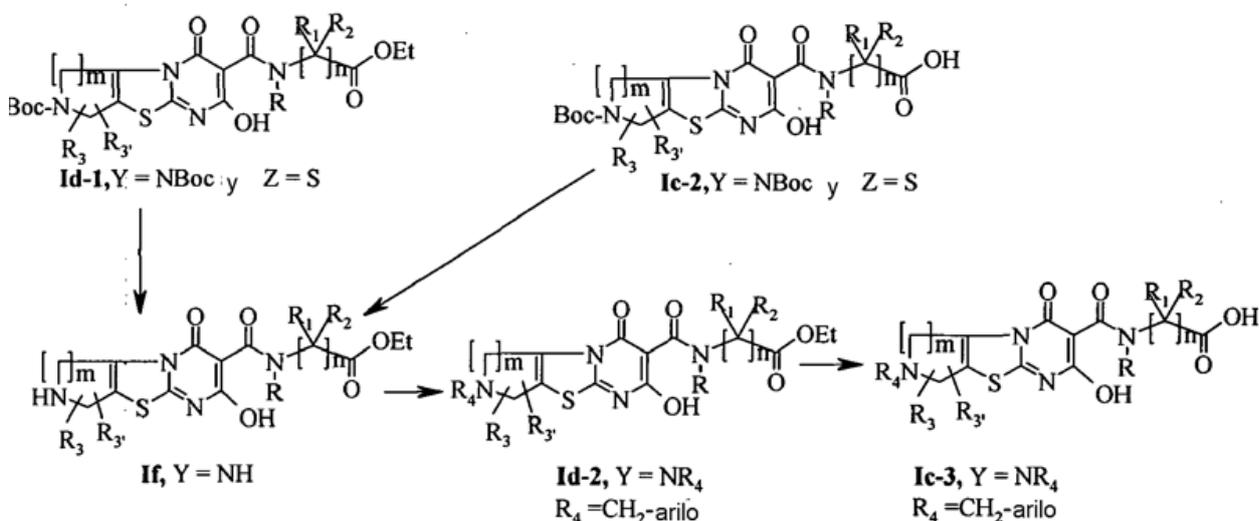
30 El compuesto de fórmula (Ic-1) puede prepararse mediante oxidación de compuestos de fórmula (Ia-2) con perácido o peróxido de hidrógeno en un disolvente como tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente durante 2-6 h, seguido por hidrólisis básica en presencia de una base incluyendo hidróxido alcalino tal como hidróxido de sodio y en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, agua o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente durante 2-6 h.

El compuesto de fórmula (Ia-2) puede prepararse mediante la introducción de diversos grupos R_4 en el compuesto de fórmula (Ie), haciéndolo reaccionar con reactivos adecuados tales como cloruros de sulfonilo, cloruros de carbonilo, cloroformatos, isocianatos, cloruros de carbamoilo, isotiocianatos y cloruro carbamotioico en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina o N-metilmorfolina y en un disolvente como tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente durante 2-8 h.

El compuesto de fórmula (Ie) puede prepararse mediante la desprotección del grupo Boc en compuestos de fórmula (Ia-1) usando un reactivo ácido como ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente durante 2-6 h.

El compuesto de fórmula (Ia-1) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (III) tal como se describe en el esquema A.

Esquema C



De modo alternativo, pueden prepararse diversos derivados no N-sustituídos y N-sustituídos pertenecientes a la fórmula (I), tales como compuestos de fórmula (If), (Id-2) e (Ic-3) a partir del compuesto de fórmula (Id-1) o (Ic-2), tal como se muestra en el esquema C, en el que R , R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , m y n son tal como se definieron anteriormente.

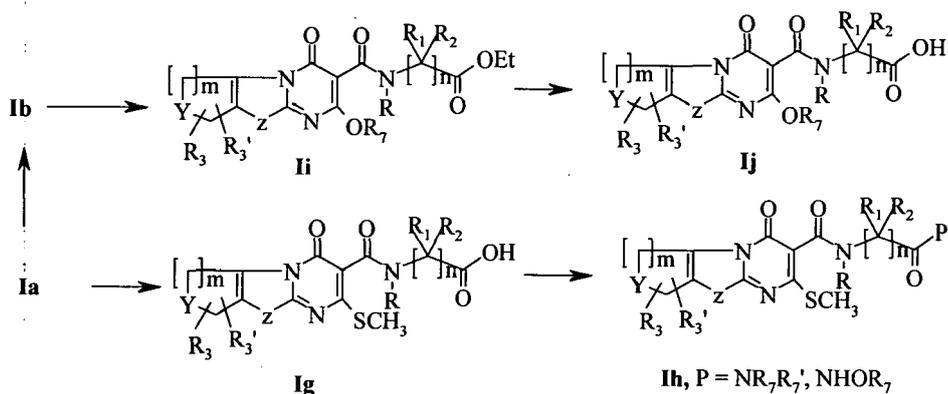
El compuesto de fórmula (Ic-3) puede prepararse mediante hidrólisis alcalina de compuestos de fórmula (Id-2) en presencia de una base incluyendo hidróxido alcalino tal como hidróxido de sodio y en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, agua o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente durante 2-6 h.

El compuesto de fórmula (Id-2) puede prepararse mediante la introducción de diversos grupos R_4 en el nitrógeno de compuestos de fórmula (If) haciendo reaccionar con R_4 -halo, en el que R_4 es $-\text{CH}_2\text{-arilo}$, en presencia de una base adecuada como trietilamina, piridina o N-metilmorfolina y un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 5-12 h.

Los compuestos de fórmula (If) pueden obtenerse mediante la esterificación de compuestos de fórmula (Ic-2) con etanol en presencia de carbodiimida seguido por la eliminación del grupo Boc usando un reactivo ácido como ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como tetrahidrofurano o diclorometano.

De modo alternativo, el compuesto de fórmula (If) puede prepararse mediante la desprotección de Boc de compuestos de fórmula (Id-1) usando condiciones similares tal como se describe en el esquema B.

Esquema D



Pueden prepararse diversos compuestos de fórmula (I) tales como compuestos de fórmula (Ig), (Ih) (Ii) e (Ij) a partir del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), tal como se muestra en el esquema D, en el que R, R₁, R₂, R₃, R₃', R₇, R₇', Y, Z, m y n son tal como se definieron anteriormente.

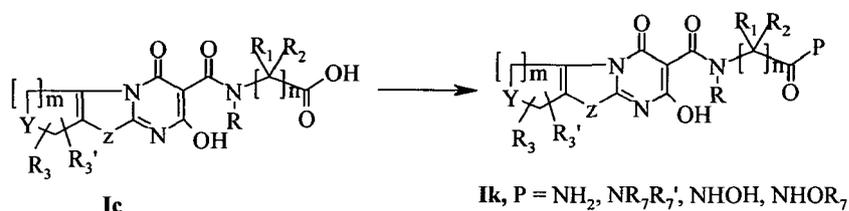
- 5 El compuesto de fórmula (Ih) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Ig) con una amina apropiada usando reactivos de acoplamiento tales como carbodiimidas, CDI o PyBop.

El compuesto de fórmula (Ij) puede prepararse mediante hidrólisis alcalina de un compuesto de fórmula (Ii) en presencia de una base incluyendo hidróxido alcalino tal como hidróxido de sodio y en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, agua o una mezcla de los mismos.

- 10 El compuesto de fórmula (Ii) puede obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (Ib) con alcóxido de sodio tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (Ig) puede prepararse mediante hidrólisis alcalina del compuesto de fórmula (Ia).

Esquema E



- 15 Pueden prepararse diversos compuestos de fórmula (I), tales como compuestos de fórmula (Ik) tal como se muestra en el esquema E, en el que R, R₁, R₂, R₃, R₃', Y, Z, m y n son tal como se definieron anteriormente. Los compuestos pertenecientes a la fórmula (Ik), en la que P es -NH₂, -NHR₇, -NR₇R₇' NHOH y NHOR₇ pueden obtenerse mediante acoplamiento de la fórmula (Ic) con una amina apropiada en condiciones adecuadas tal como usando reactivos de acoplamiento tales como carbodiimidas en un disolvente aprótico adecuado.

- 20 Además, compuestos pertenecientes a la fórmula (I), en la que P es NHSO₂R₇ y NHCOR₇ pueden obtenerse mediante acoplamiento de la fórmula (IV) o (III) o (Ic) con condiciones y reactivos adecuados.

Se proporciona un método de síntesis general para cada uno de los grupos dados a conocer de compuestos químicos. Un experto en la técnica reconocerá cómo sustituir materiales de partida modificados de manera apropiada que contienen los diversos sustituyentes. Un experto en la técnica sintetizará fácilmente los compuestos dados a conocer según la presente invención usando técnicas de síntesis orgánica y técnicas de microondas convencionales a partir de materiales de partida que o bien se adquieren o bien pueden prepararse fácilmente usando métodos de la técnica anterior.

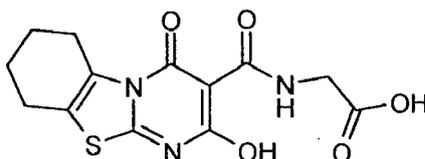
Los compuestos de la presente invención pueden tener centros quirales y aparecer como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros o enantiómeros individuales que están incluidos en la presente invención. Por tanto, cuando un compuesto es quiral, los distintos enantiómeros, sustancialmente libres unos de otros, están incluidos dentro del alcance de la invención; además están incluidas todas las mezclas de los dos enantiómeros.

También se describe en el presente documento cualquier combinación de los compuestos o sus restos que pueda formar un género en sí misma.

Los compuestos novedosos de la presente invención se prepararon según el procedimiento de los esquemas tal como se describieron anteriormente en el presente documento, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los ejemplos no han de considerarse ni interpretarse como limitativos del alcance de la invención expuesta.

5 Ejemplos:

Ejemplo 1:- Preparación de ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético (compuesto n.º 1).



Etapa 1: Síntesis de ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carboxílico.

- 10 Se calentó la suspensión de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il-amina (8 g, 0,0519 mol) y 5-(bis-etilsulfanilmetilen)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (14,2 g, 0,0572 mol) en etanol (60 ml) a 85-90°C durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el sólido así obtenido con etanol (20 ml) seguido por dietil éter (50 ml) y se secó por succión dando 7,2 g del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,55 (1H, s), 3,30-3,34 (2H, m), 2,68-2,72 (2H, m), 2,48 (3H, s), 1,88-1,92 (4H, m)

- 15 ES-EM: 296,9 (M⁺+1)

Etapa 2: Síntesis de éster etílico del ácido [(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético.

- 20 A la disolución del compuesto de ácido obtenido en la etapa 1 (7,0 g, 0,0236 mol) en diclorometano (250 ml), se le añadieron trietilamina (9,85 ml, 0,070 mol) y clorhidrato de éster etílico de glicina (4,93 g, 0,0354 mol) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,81 g, 0,0354 mol) en porciones a 10-15°C y se permitió que se agitase a temperatura ambiente durante 14 horas. Se destiló a vacío el diclorometano. Al residuo, se le añadió agua (200 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se filtró el sólido que apareció así y se lavó con agua. Además se preparó una suspensión en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y dietil éter (30 ml) y se filtró. Se secó por succión el sólido así obtenido dando 6,2 g del compuesto del título.

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,78 (1H, sa), 4,18-4,25 (4H, m), 3,31-3,36 (2H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 2,43 (3H, s), 1,85-1,90 (4H, m), 1,28 (3H, t)

ES-EM: 382 (M⁺+1)

Etapa 3: Síntesis de éster etílico del ácido [(2-metanosulfonil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético.

- 30 A la disolución enfriada del compuesto de éster obtenido en la etapa 2 (6,0 g, 0,0157 mol) en diclorometano (60 ml), se le añadió una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (al 50-60%, 8,13 g) en diclorometano (80 ml) a 5-10°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano y agua. Se lavó la fase orgánica recogida con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se destiló a vacío dando un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol al 1%-diclorometano. Se evaporaron las fracciones recogidas dando 2,5 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (1H, sa), 4,18-4,27 (4H, m), 3,36-3,37 (2H, m), 3,33 (3H, s), 2,72-2,76 (2H, m), 1,87-1,91 (4H, m), 1,30 (3H, t)

ES-EM: 413,9 (M⁺+1)

- 40 **Etapa 4:** Síntesis de ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético.

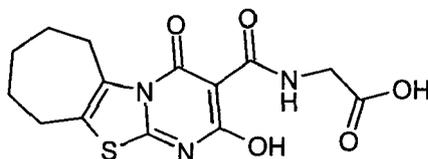
- 45 A la disolución del derivado de sulfona obtenido en la etapa 3 (2,5 g, 0,006 mol) en tetrahidrofurano, se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (0,75 g, 0,0187 mol) en agua (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se destiló a vacío el tetrahidrofurano y se acidificó la disolución restante mediante ácido clorhídrico 1 N y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el sólido que apareció así y se lavó con acetato de etilo (25 ml) y se secó a vacío a 60°C durante 8 horas dando 1,45 g del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,70 (1H, t), 4,06 (2H, d), 3,15-3,21 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 1,76-1,80 (4H, m)

ES-EM: 322 ($M^+ - 1$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3267,9, 1734,5, 1679,9

Ejemplo 2: Preparación de ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (compuesto n.º 10)



5

Etapas 1: Síntesis de ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico.

Se preparó el compuesto del título a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-cicloheptatiazol-2-il-amina usando un método similar al descrito para la etapa 1 del ejemplo 1.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3,56-3,59 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,70-1,83 (6H, m)

ES-EM: 310,9 ($M^+ + 1$)

Etapas 2: Síntesis de éster etílico del ácido [(2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético.

Se preparó el compuesto del título usando un método similar al descrito para la etapa 2 del ejemplo 1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (1H, sa), 4,19-4,25 (4H, m), 3,66-3,69 (2H, m), 2,72-2,75 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,73-1,89 (6H, m), 1,27 (3H, t)

ES-EM: 396 ($M^+ + 1$)

Etapas 3: Síntesis de éster etílico del ácido [(2-metanosulfonil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético.

20 A la disolución enfriada del compuesto obtenido en la etapa 2 (3,0 g, 0,0076 mol) en diclorometano (60 ml), se le añadió una disolución de ácido *m*-clorperbenzoico (al 50-60%, 4,50 g) en diclorometano (60 ml) a 5-10°C y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió diclorometano (100 ml) a la mezcla de reacción y se repartió entre diclorometano y agua. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se destiló a vacío dando un residuo en bruto que se agitó en dietil éter (100 ml). Se recogió el sólido así obtenido mediante
25 filtración y se secó por succión dando 2,5 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (1H, sa), 4,19-4,27 (4H, m), 3,68-3,71 (2H, m), 3,33 (3H, s), 2,80-2,83 (2H, m), 1,78-1,91 (6H, m), 1,30 (3H, t)

ES-EM: 428 ($M^+ + 1$)

30 Etapas 4: Síntesis de ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético.

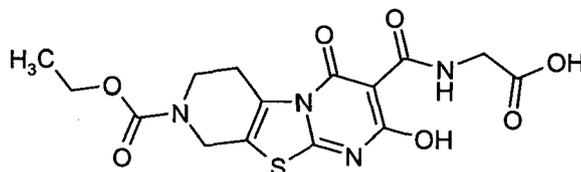
Se preparó el compuesto del título usando un método similar al descrito para la etapa 4 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 16,2 (1H, sa), 9,74 (1H, t), 4,06 (2H, d), 3,55-3,60 (2H, m), 2,75-2,80 (2H, m), 1,70-1,84 (6H, m)

ES-EM: 335,9 ($M^+ - 1$)

35 IR (KBr, cm^{-1}): 3268,2, 1739,6, 1674,6

Ejemplo 3: Preparación de éster etílico del ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico (compuesto n.º 2)



Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3,7-dicarboxílico.

Se preparó el compuesto del título a partir de éster etílico del ácido 2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico usando un método similar al descrito para la etapa 1 del ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13,52 (1H, s), 4,60 (2H, sa), 4,09 (2H, q), 3,69 (2H, sa), 3,27 (2H, sa), 2,43 (3H, s), 1,22 (3H, t)

ES-EM: 370,1 ($M^+ + 1$)

Etapa 2: Síntesis de éster etílico del ácido 3-(etoxicarbonilmetil-carbamoil)-2-metilsulfanil-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico.

- 10 Se preparó el compuesto del título usando un método similar al descrito para la etapa 2 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,50 (1H, t), 4,58 (2H, sa), 4,03-4,15 (6H, m), 3,67 (2H, t), 3,24-3,34 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,34 (3H, s), 1,18-1,23 (6H, m)

ES-EM: 455,2 ($M^+ + 1$)

- 15 **Etapa 3:** Síntesis de éster etílico del ácido 3-(etoxicarbonilmetil-carbamoil)-2-metanosulfonil-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico.

Se preparó el compuesto del título usando un método similar al descrito para la etapa 3 del ejemplo 2.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,59 (1H, t), 4,62-4,68 (2H, m), 4,02-4,15 (4H, m), 3,97 (2H, d), 3,65-3,70 (2H, m), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua), 3,23 (3H, s), 1,18-1,28 (6H, m)

ES-EM: 487,2 ($M^+ + 1$)

- 20 **Etapa 4:** Síntesis de éster etílico del ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico.

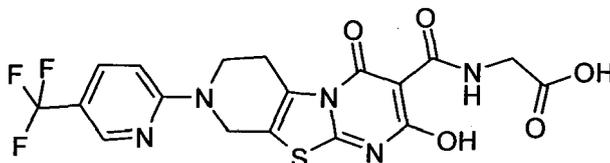
Se preparó el compuesto del título usando un método similar al descrito para la etapa 4 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 16,24 (1H, s), 12,9 (1H, sa), 9,66 (1H, t), 4,55 (2H, sa), 4,07-4,11 (4H, m), 3,67 (2H, t) 3,23-3,35 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 1,21 (3H, t)

- 25 ES-EM: 395 ($M^+ - 1$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3260,2, 1741, 1672,8

Ejemplo 4: Preparación de ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético (compuesto n.º 18)



- 30 **Etapa 1:** Síntesis de (5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamina).

Se puso a reflujo la mezcla de 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperidin-4-ona (9,9 g, 0,0405 mol), pirrolidina (3,53 ml, 0,0445 mol) y ácido p-toluenosulfónico (100 mg) en ciclohexano (50 ml) durante 3 horas y se retiró el agua con un aparato de Dean-Stark. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida, y se disolvió el residuo en metanol (100 ml). Se añadieron polvo de azufre (1,05 g, 0,0405 mol) y cianamida (1,37 g, 0,0405 mol) a la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió mediante filtración el sólido resultante y se lavó con metanol (10 ml) dando 6,0 g del compuesto del título.

- 35

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,43 (1H, s), 7,82 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 6,82 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,96 (2H, t), 2,55 (2H, t)

ES-EM: 301 ($M^+ + 1$)

- 40 **Etapa 2:** Síntesis de éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-oxo-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carboxílico.

Se calentó la mezcla de 5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamina (5,7 g, 0,019 mol) y metanotricarboxilato de trietilo (16,1 ml, 0,076 mol) en xileno (100 ml) a 140-150 °C durante 6 horas. Se evaporó el xileno y entonces se añadió dietil éter y se agitó la suspensión durante 15 minutos. Se filtró y se lavó con éter. Se digirió el sólido en bruto con diclorometano (200 ml) y se filtró para retirar el residuo insoluble. Se destiló a vacío la fase de diclorometano a vacío dando 1,3 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 13,96 (1H, s), 8,44 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 4,80 (2H, s), 4,47 (2H, q), 3,94 (2H, t), 3,53-3,56 (2H, m), 1,44 (3H, t)

ES-EM: 440,9 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa 3: Síntesis de éster etílico del ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético.

Se calentó la mezcla del compuesto obtenido en la etapa 2 (1,2 g, 0,0272 mol) con clorhidrato de éster etílico de glicina (0,42 g, 0,0030 mol) en piridina seca (10 ml) a 100°C durante 5 horas. Se evaporó la piridina hasta sequedad y se agitó el residuo en dietil éter (50 ml). Se recogió el sólido así obtenido mediante filtración y se lavó mediante etanol (10 ml) y dietil éter (10 ml). Se secó por succión dando 260 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 15,99 (1H, s), 9,74 (1H, t), 8,45 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 4,80 (2H, s), 4,18-4,26 (4H, m), 3,97 (2H, t), 3,53 (2H, t), 1,30 (3H, t)

ES-EM: 498 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa 4: Síntesis de ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético.

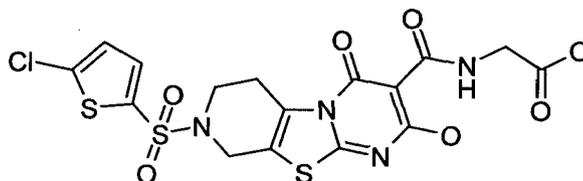
Se preparó el compuesto del título usando un método similar al descrito para la etapa 4 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,67 (1H, t), 8,48 (1H, s), 7,91 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,85 (2H, s), 4,07 (2H, d), 4,01 (2H, t), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua)

ES-EM: 467,9 ($\text{M}^+ - 1$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3292,7, 1725,7, 1677,7

Ejemplo 5:- Preparación de ácido {[7-(5-cloro-tiéfeno-2-sulfonil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético (compuesto n.º 17)



Etapa 1: Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3,7-dicarboxílico.

Se preparó el compuesto del título a partir de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico usando un método similar al descrito para la etapa 1 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 13,38 (1H, sa), 4,56 (2H, sa), 3,76 (2H, t), 3,42 (2H, sa), 2,49 (3H, s), 1,50 (9H, s)

ES-EM: 398,2 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa 2: Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido 3-(etoxicarbonilmetil-carbamoi)-2-metilsulfanil-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico.

Se preparó el compuesto del título usando un método similar al descrito para la etapa 2 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,71 (1H, t), 4,52 (2H, sa), 4,18-4,25 (4H, m), 3,72 (2H, t), 3,37-3,44 (2H, m), 2,43 (3H, s), 1,50 (9H, s), 1,27 (3H, t)

ES-EM: 483,2 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa 3: Síntesis de éster etílico del ácido [(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético.

A la disolución del derivado de N-Boc obtenido en la etapa 2 (19,0 g, 0,0394 mol) en diclorometano (60 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (60 ml) a lo largo de 0,5 horas a 0-5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se destiló a vacío el disolvente y se añadió agua (100 ml). Se basificó con disolución de bicarbonato de sodio y se recogió mediante filtración el sólido resultante. Se lavó adicionalmente el sólido mediante dietil éter (50 ml) y se secó a vacío a 60°C durante 6 horas dando 11,0 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,74 (1H, sa), 4,18-4,25 (4H, m), 3,94 (2H, s), 3,34-3,37 (2H, m), 3,17 (2H, t), 2,43 (3H, s), 1,28 (3H, t)

ES-EM: 382,9 (M⁺+1)

Etapa 4: Síntesis de éster etílico del ácido {[7-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonyl)-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético.

A la mezcla del derivado de amina obtenido en la etapa 3 (1,0 g, 0,0026 mol) y piridina (0,31 ml, 0,0039 mol) en diclorometano, se le añadió una disolución de cloruro de 5-cloro-tiofeno-2-sulfonyl (0,62 g, 0,00287 mol) en diclorometano (5 ml) a 0-5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se destiló a vacío produciendo un sólido, con el que se preparó una suspensión en lactato de etilo (10 ml). Se filtró y se secó por succión dando 980 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,42-9,48 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,39 (1H, d), 4,32-4,36 (2H, m), 4,02-4,13 (4H, m), 3,38-3,51 (4H, escondido bajo la señal del agua), 2,34-2,36 (3H, m), 1,15-1,22 (3H, m)

ES-EM: 564,8 (M⁺+1)

Etapa 5: Éster etílico del ácido {[7-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonyl)-2-metanosulfonyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético.

A la disolución enfriada del compuesto obtenido en la etapa 4 (950 mg, 0,0017 mol) en diclorometano (20 ml), se le añadió una disolución de ácido *m*-clorperbenzoico (al 50-60%, 0,72 g) en diclorometano (30 ml) a 5-10°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se destiló a vacío dando 800 mg como un sólido en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 6: Síntesis de ácido {[7-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonyl)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético.

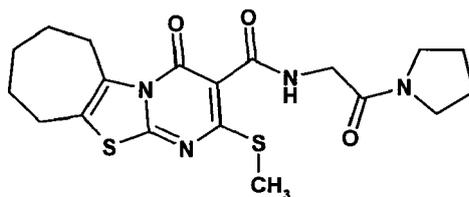
A una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 5 (0,8 g, 0,0013 mol) en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (160 mg, 0,004 mol) en agua (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se destiló a vacío el disolvente y se acidificó la masa restante con ácido clorhídrico diluido y apareció un precipitado que se recogió mediante filtración y se lavó con dietil éter (40 ml). Se secó a vacío el sólido dando 220 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 16,28 (1H, s), 12,9 (1H, sa), 9,64 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, d), 4,30-4,40 (2H, m), 4,08 (2H, d), 3,40-3,50 (2H, m), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua)

ES-EM: 502,9 (M⁺-1)

IR (KBr, cm⁻¹): 3304,8, 1714,3, 1682,3

Ejemplo 6: Preparación de (2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico (compuesto n.º 79)



Etapa 1: Síntesis de ácido [(2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético.

Se preparó el compuesto del título usando condiciones de hidrólisis similares a las descritas para la etapa 4 del ejemplo 1 partiendo de éster etílico del ácido [(2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (etapa 2 del ejemplo 2).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,50 (1H, t), 3,97 (2H, d), 3,58-3,61 (2H, m), 2,79-2,81 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,81-1,82 (2H, m), 1,70-1,71 (4H, m)

ES-EM: 368,1 ($\text{M}^+ + 1$)

5 Etapa 2: Síntesis de (2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico

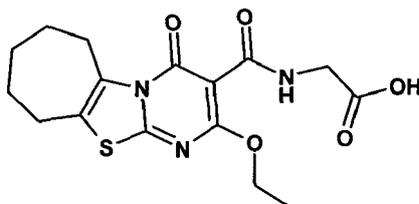
A la disolución con agitación del compuesto obtenido en la etapa 1 (1,0 g, 0,0027 moles) en diclorometano (20 ml), se le añadieron trietilamina (1,13 ml, 0,0082 moles) y pirrolidina (0,29 g, 0,0040 moles). A la mezcla de reacción, se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,78 g, 0,0040 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y disolución de bicarbonato de sodio. Se destiló el disolvente orgánico produciendo un sólido que se agitó en metanol (20 ml), se filtró y se secó por succión dando 0,35 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,07 (1H, sa), 4,18 (2H, d), 3,69-3,71 (2H, m), 3,53 (2H, t), 3,42 (2H, t), 2,70-2,73 (2H, m), 2,41 (3H, s), 1,96-2,04 (2H, m), 1,75-1,90 (8H, m)

ES-EM: 421,1 ($\text{M}^+ + 1$)

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3297,3, 1650,9, 1601,8

Ejemplo 7: Preparación de ácido [(2-etoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (compuesto n.º 81)



20 Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido [(2-etoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético.

Se agitó la mezcla del compuesto obtenido en la etapa 3 del ejemplo 2 (1,00 g, 0,0023 moles) y etóxido de sodio (0,318 g, 0,0046 moles) en etanol (20 ml) a 80 °C durante 15 min y luego 10 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se destiló el acetato de etilo y se purificó un residuo en bruto usando acetato de etilo al 20% en hexano. Se destilaron las fracciones dando 150 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,20 (1H, t), 4,49 (2H, q), 4,18-4,24 (4H, m), 3,65-3,68 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 1,78-1,88 (6H, m), 1,43 (3H, t), 1,26 (3H, t)

ES-EM: 394,1 ($\text{M}^+ + 1$)

30 Etapa 2: Síntesis de ácido [(2-etoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético.

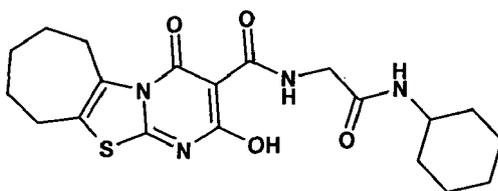
Se preparó el compuesto del título usando condiciones hidrolíticas similares a las descritas para la etapa 4 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,50 (1H, sa), 8,61 (1H, t), 4,34 (2H, q), 3,88 (2H, d), 3,59-3,61 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 1,68-1,81 (6H, m), 1,27 (3H, t)

35 ES-EM: 364,3 ($\text{M}^+ - 1$)

IR (KBr, cm^{-1}): 3316,2, 1711,9, 1655,8

Ejemplo 8: Preparación de ciclobexilcarbamoilmetil-amida del ácido 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico (compuesto n.º 98)



A la suspensión con agitación de ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (0,70 g, 0,0020 moles) en diclorometano (20 ml), se le añadieron trietilamina (0,85 ml, 0,0062 moles) y ciclohexilamina (0,29 ml, 0,0025 moles). A la mezcla de reacción, se le añadieron hidroxibenzotriazol (0,28 g, 0,0020 moles) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,60 g, 0,0031 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se destiló el diclorometano y se añadió ácido clorhídrico 1 N (50 ml) al residuo, se recogió mediante filtración el sólido separado. Se agitó el sólido así obtenido en metanol (20 ml) a 60°C durante 0,5 h, se filtró y se secó por succión dando 0,60 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 15,74 (1H, s), 9,94 (1H, t), 5,86 (1H, d), 4,05 (2H, d), 3,75-3,82 (1H, m), 3,63-3,65 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 1,78-1,93 (8H, m), 1,66-1,71 (2H, m), 1,58-1,61 (2H, m), 1,34-1,37 (2H, m), 1,14-1,16 (2H, m).

ES-EM: 417,2 (M⁺-1)

IR (KBr, cm⁻¹): 2929,3, 1671,4, 1653,4

Se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención de manera análoga usando los esquemas de síntesis tal como se describe anteriormente:

15 Tabla 1:

N.º de comp.	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆)	MASAS	IR (KBr, cm ⁻¹)
3	δ 16,27 (1H, s), 12,9 (1H, sa), 9,67 (1H, t), 4,38-4,43 (2H, m), 4,08 (2H, d), 3,52 (2H, sa), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua) 3,01 (3H, s)	403,1 (M ⁺ +1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3263,9, 1746,3, 1625,3
4	δ 16,26 (1H, s), 12,9 (1H, sa), 9,67 (1H, t), 4,61-4,68 (2H, m), 4,07-4,08 (2H, m), 3,76 (2H, t), 3,28-3,34 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua) 2,25-2,33 (2H, m), 1,98-2,04 (1H, m), 0,90-0,93 (6H, m)	409,1 (M ⁺ +1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3289,2, 1731,6, 1677,1
5	δ 16,26 (1H, s), 12,9 (1H, sa), 9,67 (1H, t), 4,46-4,50 (2H, m), 4,08 (2H, d), 3,61 (2H, t), 3,34-3,50 (3H, parcialmente solapado por la señal del agua), 1,25 (6H, d)	431,1 (M ⁺ +1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3302,8, 1717,7, 1682,6
6	δ 15,98 (1H, s), 12,7 (1H, sa), 9,81 (1H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 1,68-1,80 (8H, m)	376,1 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3228,9, 1732,3, 1631,2
7	δ 12,9 (1H, sa), 9,62 (1H, t), 7,71 (2H, d), 7,45 (2H, d), 4,24 (2H, s), 4,07 (2H, d), 3,24-3,33 (4H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,38 (3H, s)	479,1 (M ⁺ +1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3307,2, 1716,9, 1640,8
8	δ 12,9 (1H, sa), 9,68 (1H, t), 8,79 (1H, s), 7,45-7,47 (2H, m), 7,25 (2H, t), 6,96 (1H, t), 4,61-4,91 (2H, m), 4,09 (2H, d), 3,79 (2H, sa), 3,30-3,40 (2H, escondido bajo la señal del agua)	441,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3273,8, 1736,9, 1680,9
9	δ 16,22 (1H, s), 9,67 (1H, t), 4,61-4,91 (2H, m), 3,77-4,09 (4H, m), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua), 1,95-2,14 (1H, m), 0,79 (4H, m)	390,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3280,4, 1728,0, 1673,7
11	δ 16,11 (1H, sa), 9,69 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,21 (2H, t), 2,84 (2H, t), 2,38-2,42 (2H, m)	308,0 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3241,2, 1731,0, 1674,5
12	δ 9,97 (1H, t), 3,44 (2H, d), 3,04-3,12 (2H, m), 2,46 (2H, parcialmente solapado por la señal del disolvente), 1,65-1,80 (4H, m)	322,2 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 2941,5, 1648,1, 1555,9
13	δ 9,70 (1H, t), 4,07 (2H, d), 3,47-3,51 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 2,62-2,78 (1H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 1,40-1,55 (1H, m), 1,25-1,35 (1H, m), 0,92 (9H, s)	378 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3277,9, 1739,8, 1684,3
14	δ 16,43 (1H, s), 12,39 (1H, s), 9,58 (1H, t), 3,54 (2H, q), 3,19 (2H, t), 2,82 (2H, t), 2,50-2,55 (2H, parcialmente solapado por la señal del disolvente), 2,35-2,45 (2H, m)	321,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3292,5, 1722,0, 1680,3

ES 2 653 931 T3

15	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 16,21 (1H, s), 9,67 (1H, s), 3,68-3,72 (2H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 2,60-2,74 (3H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,30-1,40 (1H, m) 0,95 (9H, s)	394,1 (M ⁺ +1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3289,6, 1635,6	1721,8,
16	δ 16,24 (1H, sa), 9,67 (1H, t), 7,55-7,58 (2H, m), 7,32 (2H, t), 4,60-4,80 (2H, m), 4,09 (2H, d), 3,80-3,90 (1H, sa), 3,55-3,65 (1H, sa), 3,35 (2H, escondido bajo la señal del agua)	444,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3257,1, 1668,1	1725,7,
19	δ 9,63 (1H, t), 7,98 (2H, d), 7,62 (2H, d), 4,30 (2H, sa), 3,98 (2H, d), 3,47-3,50 (2H, m, parcialmente solapado por la señal del agua), 3,23-3,33 (2H, escondido bajo la señal del agua)	546,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3289,5, 1673,8	1739,7,
20	δ 9,67 (1H, t), 4,68 (2H, sa), 4,08 (2H, d), 3,85 (2H, t), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua), 1,23 (9H, s)	407 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3275,9, 1673,8	1740,4,
21	δ 16,24 (1H, s), 9,68 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,31 (2H, d), 4,60-4,80 (2H, sa), 4,09 (2H, d), 3,50-3,80 (2H, m), 3,37 (2H, escondido bajo la señal del agua), 2,63 (2H, t) 1,58 (2H, m), 1,32-1,40 (2H, m), 0,91 (3H, t)	483,1 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3268,1, 1683,3	1729,5,
22	δ 9,69 (1H, t), 7,64 (2H, d), 7,48 (2H, d), 4,58-4,75 (2H, m), 3,76-4,03 (4H, m), 3,35-3,65 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua)	511 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3272,1, 1683,7	1725,4,
23	δ 16,19 (1H, sa), 9,68 (1H, t), 7,37-7,42 (4H, m), 4,07 (2H;d), 3,70 (2H, s), 3,46-3,54 (2H, m), 3,20-3,33 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,80 (2H, t)	447 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3263,7, 1682,7	1732,1,
24	δ 9,63-9,69 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,16 (2H, t), 5,10 (2H, sa), 4,16 (2H, t), 4,06 (2H, d), 3,34-3,50 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua)	476 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3267,2, 1681,8	1720,3,
25	δ 16,2 (1H, sa) 9,67 (1H, t), 7,63 (1H, d), 5,00 (2H, s), 4,52-4,54 (1H, m), 4,02-4,10 (4H, m), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua), 1,17 (6H, d)	424 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3266,4, 1681,3	1718,4,
26	δ 16,26 (1H, sa) 9,67 (1H, t), 7,33-7,40 (5H, m), 5,15 (2H, s), 4,59 (2H, sa), 4,07 (2H, d), 3,72 (2H, sa), 3,33 (2H, escondido bajo la señal del agua)	457 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3282,0, 1564,9	1676,2,
27	δ 16,2 (1H, sa) 9,67 (1H, t), 4,61-4,64 (2H, m), 4,08 (2H, d), 3,72-3,76 (2H, m), 3,20-3,31 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,32-2,40 (2H, m), 0,98-1,08 (1H, m), 0,45-0,47 (2H, m), 0,13-0,15 (2H, m),	405,1 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3300,5, 1677,8	1728,2,
29	δ 9,66 (1H, t), 7,24-7,39 (4H, m), 4,62-4,72 (2H, m), 4,08 (2H, d), 3,75-3,86 (4H, m), 3,20-3,30 (2H, m),	475,1 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3287,9, 1675,3	1731,1,
29	δ 16,21 (1H, sa), 12,9 (1H, sa), 9,67 (1H, t), 4,60-4,67 (2H, m), 4,08-4,09 (2H, m), 3,75 (2H, t), 3,15-3,31 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,39-2,47 (2H, m, parcialmente solapado por la señal del disolvente), 2,14-2,16 (1H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,40-1,60 (4H, m), 1,00-1,20 (2H, m)	433,0 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3304,6, 1675,7	1731,2,
30	δ 12,5 (1H, sa), 9,66 (1H, t), 3,51-3,54 (4H, m), 2,72-2,80 (2H, m), 2,50-2,55 (2H, parcialmente solapado por la señal del disolvente), 1,60-1,85 (6H, m)	352 (M ⁺ +1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3198,0, 1670,1	1731,9,
31	δ 9,69 (1H, sa), 7,27 (2H, d), 6,91 (2H, d), 4,06 (2H, d), 3,75 (3H, s), 3,64 (2H, sa), 3,49 (2H, sa), 3,24 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,78 (2H, sa)	443,2 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3259,2, 1611,6	1678,9,
32	δ 16,09 (1H, sa), 13,1 (1H, sa), 9,87 (1H, d), 4,46-4,49 (1H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,65-1,75 (4H, m), 1,42 (3H, d)	349,8 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3261,1, 1684,0	1736,2,
33	δ 9,69 (1H, t), 8,56 (1H, s), 7,99 (1H, sa) 7,66 (1H, d), 4,62-4,76 (2H, m), 4,03 (2H, d), 3,80-3,95 (2H, m) 3,36-3,65 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua),	461,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3262,6, 1538,8	1634,1,
34	δ 16,17 (1H, s), 9,72 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,19 (2H, t), 2,44 (2H, s), 1,57 (2H, t), 1,00 (6H, s)	349,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3256,9, 1680,8	1718,7,
35	δ 16,24 (1H, sa), 9,67 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,57 (1H, d), 4,83 (2H, sa), 4,08 (2H, d), 3,96 (2H, t), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua)	434,9 (M ⁺ -1)	IR (KBr, cm ⁻¹): 3300,7, 1679,7	1716,5,

ES 2 653 931 T3

36	δ 16,26 (1H, sa), 9,69 (1H, t), 8,45 (1H, dd), 8,17 (1H, dd), 7,02 (1H, dd), 4,72 (2H, s), 4,07 (2H, d), 3,94 (2H, t), 3,35-3,46 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua)	426,8 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3375,9, 1675,7 1718,6,
37	δ 16,25 (1H, s), 9,67 (1H, t), 7,56 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 4,68 (2H, sa), 4,09 (2H, d), 3,91 (3H, s), 3,34 (4H, escondido bajo la señal del agua)	490,8 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3376,0, 1647,0 1702,0,
38	δ 16,20 (1H, s), 9,76 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua), 2,80-2,82 (2H, m), 1,72, 1,74 (2H, m), 1,61-1,63 (2H, m), 1,49-1,51 (2H;m), 1,32-1,35 (2H, m)	350,0 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3267,8, 1677,8 1736,2,
39	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16,04 (1H, sa), 9,74 (1H, sa), 7,08-7,26 (3H, m), 4,16-4,18 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 3,52-3,54 (2H, m), 3,39-3,41 (2H, m), 2,88-2,92 (6H, m), 2,06-2,10 (2H, m)	453,1 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3295,0, 1633,3 1674,8,
40	δ 16,05 (1H, s), 9,86 (1H, d), 4,47-4,49 (1H, m), 3,19 (2H, t), 2,44 (2H, s), 1,56 (2H, t), 1,42 (3H, d), 1,00 (6H;s)	364,2 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3254,2, 1533,3 1738,1,
41	δ 9,67 (1H, sa), 6,59-6,61 (3H, m), 4,58-4,73 (2H, m), 4,06 (2H, d), 3,87-3,88 (m, 2H), 3,77 (6H, s), 3,36-3,65 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua),	480,0 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3065,4, 1629,6 1725,1,
42	δ 16,25 (1H, s), 9,67 (1H, t), 8,02 (2H, d), 7,75 (2H, d), 4,79 (1,2H, sa), 4,54 (0,8H, sa), 4,09 (2H, d), 3,95 (0,8H, sa), 3,57 (1,2H, sa), 3,34 (2H, escondido bajo la señal del agua), 3,28 (3H, s),	505,0 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3284,4, 1685,0 1742,8,
43	δ 16,00 (1H, s), 9,89 (1H, d), 4,44-4,45 (1H, m), 3,20 (2H, t), 2,44 (2H, s), 2,19-2,23 (1H, m), 1,56 (2H, t), 1,00 (6H, s), 0,92-0,95 (6H, m)	392,2 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3261,2, 1682,0 1736,1,
44	δ 16,04 (1H, s), 9,85 (1H, d), 4,47-4,50 (1H, m), 3,19 (2H, t), 2,44 (2H, s), 1,56 (2H, t), 1,42 (3H, d), 1,00 (6H, s)	366,0 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3265,3, 1689,8 1738,3,
45	δ 9,70 (1 H, sa), 7,63 (2H, s), 4,60-4,72 (2H, m), 4,01 (2H, d), 3,77-3,88 (5H, m) 3,35-3,60 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua)	526,9 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3255,7, 1673,2 1741,6,
46	δ 9,74 (1H, sa), 8,04-8,07 (3H, m), 3,91-3,93 (4H, m), 3,59-3,61 (2H, m) 3,35 (2H, fusionado con la señal del agua), 2,86 (2H, t)	549,2 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3267,6, 1679,5 1731,4,
47	δ 9,67 (1H, sa), 7,40 (2H, d), 7,30 (2H, d), 4,70 (2H, sa), 4,08 (2H, d), 3,62-3,90 (2H, m), 3,34 (2H, fusionado con la señal del agua), 2,61 (2H, t), 1,57-1,66 (2H, m), 0,91 (3H, t)	469,1 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3270,1, 1683,5 1742,6,
48	δ 9,67 (1H, t), 8,22-8,28 (3H, m), 4,79 (1H, sa), 4,57 (1H, sa), 4,07 (2H, d), 3,95 (1H, sa), 3,57-3,36 (3H, parcialmente solapado por la señal del agua)	563,1 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3269,7, 1691,7 1722,9,
49	δ 9,69 (1H, t), 7,61-7,63 (2H, m), 7,37 (1H, dd), 4,05 (2H, d), 3,72 (2H, s), 3,54 (2H, sa) 3,26 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,82 (2H, t)	481,1 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3247,9, 1684,3 1733,0,
52	δ 9,79 (1H, sa), 7,72 (2H, d), 7,59 (2H, d), 3,81 (2H, sa), 3,76 (2H, d), 3,38-3,52 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 3,26-3,38 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,83 (2H, t)	482,9 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3279,6, 1681,1 1734,1,
53	δ 16,13 (1H, s), 9,71 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,14 (2H, t), 2,43 (2H, s), 1,59 (2H, t), 1,30-1,37 (4H, m), 0,80 (6H, t)	380,0 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3227,6, 1676,6 1741,8,
54	δ 16,05 (1H, s), 9,95 (1H, s), 3,18 (2H, t), 2,44 (2H, s), 1,53-1,56 (8H, m), 1,00 (6H, s)	378,2 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3228,7, 1688,6 1730,4,
55	δ 15,81 (1H, sa), 10,38 (1H, d), 7,32-7,41 (5H, m), 5,50 (1H, d), 3,20 (2H, t), 2,44 (2H, s), 1,56 (2H, t), 1,0 (6H, s)	428,0 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 29,8,0,1732,1,1683,7 1733,9,
56	δ 16,22 (1H, s), 9,72 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,84-7,85 (2H, m), 7,47-7,54 (3H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,09 (2H, d), 3,35-3,50 (1H, parcialmente solapado por la señal del agua), 3,10-3,35 (1H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,95-3,05 (1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m)	441,1 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3323,0, 1670,7 1733,9,
57	δ 16,39 (1H, s), 9,64 (1H, t), 4,08 (2H, d), 2,93-2,94 (2H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 1,78-1,82 (4H, m),	306,3 (M^{+1})	IR (KBr, cm^{-1}): 3251,2, 1676,9 1736,7,

ES 2 653 931 T3

58	δ 16,18 (1H, s), 9,71 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,34 (1H, fusionado con la señal del agua), 2,90-3,10 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 1,40-1,50 (1H, m), 1,04 (3H, d),	336,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3256,9, 1733,5, 1674,4
59	δ 16,16 (1H, s), 9,70 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,34-3,40 (1H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,90-3,10 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 1,30-1,40 (5H, m), 0,90 (3H, t)	364,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3278,8, 1732,3, 1674,7
60	δ 16,16 (1H, s), 9,72 (1H, t), 4,07 (2H, d), 3,01 (2H, s), 2,65 (2H, t), 1,56 (2H, t), 1,00 (6H, s)	350,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3267,9, 1745,4, 1682,4
61	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,15 (2H, s), 3,27 (2H, t), 3,14 (3H, s), 2,41 (2H, s), 1,62 (2H, t), 1,06 (6H, s)	364,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2937,1, 1722,9, 1689,4
62	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$): δ 15,61 (1H, s), 9,87 (1H, s), 3,30 (2H, fusionado con el pico de disolvente), 2,41 (2H, s), 2,22-2,25 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 1,42-1,74 (6H, m), 1,22-1,37 (2H, m), 1,06 (6H, s)	418,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2951,5, 1733,3, 1672,8
63	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,44-4,60 (1H, m), 3,68-3,70 (1H, m), 3,15-3,31 (4H, m), 2,58-2,63. (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,41 (2H, s), 1,77-2,05 (4H, m), 1,60 (2H, t), 1,05 (6H, s)	434,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2953,3, 1727,7, 1670,7
64	δ 9,71 (1H, t), 7,24-7,35 (5H, m), 4,08 (2H, d), 2,94-3,05 (3H, m), 2,78-2,81 (2H, m), 1,97-2,07 (2H, m),	398,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2925,5, 1738,2, 1675,1
65	δ 16,22 (1H, s), 9,67 (1H, t), 4,65 (2H, s), 4,08 (2H, d), 3,91 (2H, t), 3,25 (2H, m)	324,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3294,2, 1731,9, 1669,6
66	δ 16,20 (1H, s), 9,72 (1H, t), 4,07 (2H, d), 3,20-3,24 (1H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 1,68-1,70 (1H, m), 1,22-1,27 (4H, m), 1,08 (3H, s), 0,93 (3H, s)	364,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3272,8, 1743,6, 1682,4
67	δ 9,64 (1H, t), 4,60 (2H, s), 4,09 (2H, d), 3,79 (2H, t), 2,30-2,32 (2H, m)	372,0 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3277,2, 1741,5, 1672,5
68	δ 12,67 (1H, sa), 9,47 (1H, t), 3,97 (2H, d), 3,84 (2H, s), 3,49 (2H, t), 2,96 (2H, t), 2,34 (3H, s)	372,0 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3260,4, 1731,0, 1659,6
69	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,85 (1H, t), 5,40 (1H, s), 4,13-4,30 (4H, m), 3,83-3,87 (1H, m), 3,65-3,69 (1H, m), 2,72-2,74 (1H, m) 2,62-2,66 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,24-2,28 (1H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 1,87-1,89 (1H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,29 (3H, t), 1,21 (3H, t)	426,0 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3247,9, 1748,2, 1667,6
70	δ 16,18 (1H, s), 9,71 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,25 (2H, t), 2,54 (2H, s), 1,60 (2H, t), 0,45-0,47 (4H, m)	348,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3266,4, 1716,9, 1678,2
71	δ 9,5,0 (1H, t), 3,97 (2H, d), 3,62 (2H, s), 3,24-3,34 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua) 2,88-2,95 (1H, m), 2,78 (2H, t), 2,33 (3H, s), 1,05 (6H, d)	395,0 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3289,6, 1668,4, 1628,05
72	δ 16,20 (1H, s), 9,69 (1H, t), 4,08 (2H, d), 3,34 (1H, fusionado con la señal del agua), 3,10-3,20 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 2,75-2,81 (2H, m), 2,11-2,15 (1H, m), 1,78-1,82 (1H, m)	366,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2976,8, 1733,1, 1684,8
73	δ 9,50 (1H, t), 5,82 (1H, s), 4,54-4,56 (1H, m), 3,98 (2H, d), 3,35-3,60 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 3,01-3,17 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,09-2,20 (5H, m)	446,0 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3261,1, 1743,2, 1663,7
74	δ 16,01 (1H, s), 9,88 (1H, d), 4,49 (1H, dd), 3,17-3,19 (2H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 1,76-1,78 (4H, m), 1,45-1,50 (1H, m), 1,20-1,25 (1H, m), 0,90-0,92 (6H, m)	379,9 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3251,2, 1723,3, 1678,6
75	δ 10,89 (1H, s), 9,65 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,05 (1H, t), 6,94 (1H, t), 4,70 (1H, q), 3,15-3,27 (4H, m), 2,63-2,67 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,75-1,79 (4H, m)	482,8 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3279,2, 1669,8, 1621,7
76	δ 9,63 (1H, d), 7,59 (1H, s), 6,84 (1H, s), 4,61 (1H, q), 3,16-3,22 (2H, m), 2,89-3,08 (2H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,76-1,80 (4H, m)	433,8 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3235,1, 1717,1, 1659,3
77	δ 9,56 (1H, d), 9,24 (1H, s), 6,96 (2H, d), 6,64 (2H, d), 4,55-4,60 (1H, m), 3,17-3,21 (2H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,76-1,80 (4H, m)	458,0 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3153,8, 1717,4, 1656,1

ES 2 653 931 T3

78	δ 9,68 (1H, t), 8,54 (2H, sa), 7,38 (2H, d), 4,08 (2H, d), 3,76 (2H, s), 3,57 (2H, s) 3,20-3,32 (2H, parcialmente solapado por la señal del agua), 2,82 (2H, t)	413,9 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3282,9, 1553,9	1678,2,
80	δ 9,96 (1H, t), 3,42 (2H, d), 3,09 (2H, t), 2,26 (2H, s), 1,48 (2H, t), 0,98 (6H, s)	350,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3284,1, 1612,6	1658,2,
82	1H -RMN (400 MHz, D_2O): δ 3,80 (2H, s), 3,30-3,32 (2H, m), 2,54-2,57 (2H, m), 1,60-1,72 (6H, m)	336,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3247,6, 1540,9	1609,3,
83	δ 9,76 (2H, t), 8,99 (1H, sa), 7,85 (4H, sa), 3,88 (4H, d), 3,56-3,59 (5H, m), 3,31 (2H, t), 3,08-3,10 (2H, m), 2,75-2,77 (4H, m), 1,80-1,81 (4H, m), 1,62-1,64 (8H, m), 1,57-1,60 (2H, m)	336,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3279,4, 1677,0,1564,2	
84	1H -RMN (400 MHz,): δ 3,75 (2H, sa), 3,63 (1H, t), 3,27-3,29 (2H, m), 2,90 (2H, t), 2,58-2,60 (2H, m), 1,57-1,81 (10H, m), 1,28-1,42 (2H, m)	336,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2917,2, 1559,1	1655,4,
85	1H -RMN (400 MHz, D_2O): δ 3,79 (2H, sa), 3,26-3,29 (2H, m), 2,50-2,52 (2H, m), 1,67-1,68 (2H, m), 1,57-1,60 (4H, m)	336,1 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2921,7, 1562,5	1656,6,
86	δ 9,79 (1H, sa), 3,88 (2H, d), 3,55-3,57 (2H, m), 2,66-2,68 (2H, m), 1,79-1,80 (2H, m), 1,69-1,71 (4H, m),	336,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2931,4, 1550,2	1662,4,
87	δ 4,03-4,07 (2H, m), 3,55-3,66 (2H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 1,78-1,87 (6H, m),	336,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2933,6, 1558,7	1678,9,
88	1H -RMN (400 MHz, D_2O): δ 3,78 (2H, s), 3,28-3,30 (2H, m), 2,54-2,57 (2H, m), 1,60-1,70 (6H, m)	338,0 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2743,3, 1590,0	1663,9,
89	1H -RMN (400 MHz, D_2O): δ 3,80 (2H, s), 3,34-3,36 (2H, m), 2,96 (4H, q), 2,61-2,64 (2H, m), 1,67-1,77 (6H, m), 1,15 (6H, t)	336,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2933,4, 1650,6	1673,3,
90	δ 9,78 (1H, s), 3,85-3,86 (2H, m), 3,66-3,68 (2H, m), 3,50 (2H, d), 3,42 (2H, t), 3,12 (9H, s), 2,70-2,72 (2H, m), 1,79-1,80 (2H, m), 1,69-1,70 (4H, m),	336,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2927,5, 1608,4	1675,9,
91	δ 9,77 (1H, t), 3,70 (2H, d), 3,56-3,59 (2H, m), 3,46 (6H, fusionado con el pico del agua), 2,74-2,76 (2H, m), 1,80-1,81 (2H, m), 1,69-1,71 (4H, m),	338,2 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2925,9, 1558,9	1652,6,
92	1H -RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,05 (1H, d), 7,08 (1H, d), 3,88 (1H, dd), 3,76 (2H, s), 3,28-3,30 (2H, m), 3,06-3,23 (2H, m), 2,60-2,61 (2H, m), 1,66-1,71 (6H, m)	338,0 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2949,4, 1679,2	1740,7,
93	δ 9,45 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,12 (1H, s), 3,84 (2H, d), 3,59-3,61 (2H, m), 2,79-2,81 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,81-1,82 (2H, m), 1,70-1,71 (4H, m)	367,1 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3355,1, 1654,6	1701,7,
94	δ 10,62 (1H, sa), 9,47 (1H, t), 8,89 (1H, s), 3,80 (2H, d), 3,59-3,61 (2H, m), 2,79-2,81 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,68-1,82 (6H, m),	383,0 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 3264,1, 1605,7	1661,3,
95	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22-7,39 (4H, m), 5,45-5,49 (0,4H, m), 4,63-4,67 (0,6H, m), 4,39-4,50 (1H, m), 4,05-4,07 (1H, m), 3,63-3,91 (3H, m), 2,75 (2H, sa), 2,55 (3H, d), 1,68-1,83 (6H, m),	490,3 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2928,0, 1662,2	1742,7,
96	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,00-4,02 (1H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 2,71 (2H, t), 2,50-2,56 (4H, m), 2,05-2,07 (2H, m), 1,24-1,91 (15H, m),	462,3 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2944,7, 1674,7	1717,1,
97	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16,01 (1H, s), 10,23 (1H, t), 4,16 (2H, d), 3,65-3,67 (2H, m), 3,54 (2H, t), 3,44 (2H, t), 2,67-2,69 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 1,87-1,91 (4H, m), 1,74-1,76 (4H, m)	391,1 (M^++1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2931,1, 1566,0	1677,2,
99	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15,63 (1H, s), 9,95 (1H, t), 7,26-7,35 (5H, m), 6,35 (1H, sa), 4,49 (2H, d), 4,14 (2H, d), 3,61-3,64 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 1,60-1,89 (6H, m),	425,3 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2932,3, 1533,9	1685,6,
100	1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,17-4,21 (2H, m), 3,62-3,64 (2H, m), 3,41-3,49 (3H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 2,43 (2H, t), 1,41-2,04 (12H, m), 1,19-1,29 (2H, m)	432,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2926,3, 1678,2	1730,5,
101	δ 12,02-12,52 (1H, m), 7,26-7,35 (5H, m), 4,71 (1H, s), 4,52 (1H, s), 3,66 (2H, d), 3,57-3,59 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 1,78-1,80 (2H, m), 1,66-1,68 (4H, m)	426,2 (M^+-1)	IR (KBr, cm^{-1}): 2928,6, 1676,6	1737,8,

Terapia de combinación

5 Pueden administrarse compuestos de la presente invención en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o los estados para los que son útiles los compuestos de fórmula (I). Tales otros fármacos pueden administrarse de manera contemporánea o de manera secuencial a un compuesto de fórmula (I). Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de fórmula (I). Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de fórmula (I).

Composiciones farmacéuticas

15 En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de un compuesto de fórmula (I). Aunque es posible administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula (I) o bien individualmente o bien en combinación, directamente sin ninguna formulación, es práctica habitual administrar los compuestos en forma de formas de dosificación farmacéuticas que comprenden excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un principio activo. Estas formas de dosificación pueden administrarse por una variedad de vías incluyendo oral, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, pulmonar, etc.

20 Las composiciones orales pueden estar en forma de una forma de dosificación sólida o líquida. Una forma de dosificación sólida puede comprender microgránulos, bolsas, sobres o unidades diferenciadas tales como comprimidos, unidades multiparticuladas, cápsulas (de gelatina blanda y dura), etc. Las formas de dosificación líquidas pueden estar en forma de elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, etc. Puede prepararse una composición destinada para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de la composición y tales composiciones farmacéuticas pueden contener además de principios activos, excipientes tales como diluyentes, agentes disgregantes, aglutinantes, solubilizantes, lubricantes, deslizantes, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsionantes, agentes quelantes, estabilizantes, sabores, edulcorantes, colores etc. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, celulosa y sus derivados tales como celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa, fosfato de dicalcio, manitol, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, diversas gomas como goma arábica, goma tragacanto, goma xantana, alginatos y sus derivados, sorbitol, dextrosa, xilitol, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, aceite mineral, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, glicolato sódico de almidón, crospovidona, carboximetilcelulosa reticulada, diversos emulsionantes tales como polietilenglicol, sorbitol, ésteres de ácidos grasos, alquil éteres de polietilenglicol, ésteres de azúcar, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, monoésteres de ácidos grasos polietoxilados, diésteres y mezclas de los mismos.

35 Pueden formularse composiciones para inyección estériles según la práctica farmacéutica convencional disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en un vehículo tal como agua para inyección, N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol y otros glicoles, alcoholes, un aceite vegetal que se produce de manera natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón o un vehículo graso sintético como oleato de etilo o similar. Pueden incorporarse según se requiera tampones, antioxidantes, conservantes, agentes complejantes como derivados de celulosa, péptidos, polipéptidos y ciclodextrinas y similares.

40 La forma de dosificación puede tener una liberación lenta, retardada o controlada de principios activos además de formas de dosificación de liberación inmediata.

45 La cantidad de principio activo que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará naturalmente con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, y el trastorno o la enfermedad particular que esté tratándose. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral a una dosis de desde 0,001 hasta 1500 mg/kg al día, preferiblemente desde 0,01 hasta 1500 mg/kg al día, más preferiblemente desde 0,1 hasta 1500 mg/kg al día, lo más preferiblemente desde 0,1 hasta 500 mg/kg al día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de desde 5 mg hasta 35 g al día y preferiblemente de 5 mg a 2 g al día.

50 Las formas de dosificación de presentación proporcionada en unidades diferenciadas pueden contener convenientemente una cantidad de compuesto de la invención que es eficaz a tal dosificación o como múltiplo de la misma, por ejemplo unidades que contienen de 5 mg a 500 mg.

Ejemplos de composición farmacéutica:

N.º	Componente	Cantidad (%)
1	Compuesto n.º 10	Del 0,005 al 0,5
2	Solución salina tamponada	c.s.

	con fosfato, pH 7,4	
--	---------------------	--

Se disolvió una cantidad pesada con exactitud del compuesto n.º 10 en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) en un entorno aséptico. Se filtró la disolución a través de un filtro de 0,22 micrómetros y se llenó en viales de vidrio esterilizados previamente. Se purgó la disolución con nitrógeno durante el procedimiento. Se esterilizaron estos viales adicionalmente de manera terminal mediante autoclave.

5 Pruebas biológicas:

Inducción de eritropoyetina *in vitro*:

10 Se empleó la línea celular Hep3B (ATCC HB8064). Se llevó a cabo la inducción de eritropoyetina para la dosis indicada de compuestos con una duración de 16 horas. Al final de las 16 horas, se recogió el medio de cultivo celular y se centrifugó para retirar cualquier residuo. Se analizó el sobrenadante obtenido para determinar la eritropoyetina mediante ELISA (R&D Systems, EE.UU.). Se expresaron los resultados como veces de inducción en comparación con control de vehículo.

Tabla 2:

Compuesto n.º	Concentración uM	Veces de inducción de EPO
1	50	+++
2	200	+++
3	200	++
4	200	++
5	200	++
6	200	+
7	200	++
8	200	++
9	200	+++
10	200	+++++
11	200	+++
12	50	++
13	200	+
14	200	++
15	200	+
16	200	+++
17	200	++
18	200	++++
19	200	++
20	200	+++
21	200	++++
22	200	+++
23	200	++++
24	200	+++
25	200	++
26	200	++++
27	200	++++
28	200	++++
29	200	++++
30	200	+
31	200	+++
32	200	++++
33	200	++
34	200	+++++
35	200	+
36	12,5	+
37	200	+++
38	200	++++
39	200	++
40	200	+++
41	200	++
42	200	+++
43	200	+
44	200	+
46	50	++
49	200	+++

53	200	+
54	200	+
55	200	+
52	200	+++
56	200	+
57	200	+
58	200	+++
59	200	+
60	200	+++
61	200	+
64	200	+
65	200	+++
67	200	++
70	200	++
72	200	+
80	200	++++
82	50	++++

+ indica <2 veces; ++ indica 2-4 veces; +++ indica 5-8 veces; ++++ indica 9-16 veces; +++++ indica >16 veces de inducción de eritropoyetina respectivamente, con relación al control de vehículo.

5 Los datos anteriores indican que los compuestos de la presente invención elevan significativamente la expresión de eritropoyetina en células.

Inducción *in vitro* de adrenomedulina:

10 Se empleó la línea celular Hep3B (ATCC HB8064). Se llevó a cabo la inducción de adrenomedulina para la dosis indicada de compuestos con una duración de 6 horas. Al final de las 6 horas, se lisaron las células y se aisló el ARN total. Se monitorizó la expresión de ARNm de adrenomedulina junto con la expresión de ARNr 18S mediante PCR en tiempo real. Se normalizó la expresión de ARNm de adrenomedulina con relación a la expresión de ARNr 18S. Se expresaron los resultados como veces de inducción de ARNm de adrenomedulina con relación al control tratado con vehículo.

Tabla 3:

Compuesto n.º	Concentración uM	Veces de inducción de EPO
10	200	++++
23	200	++
27	200	++++
32	200	++
34	200	+++
49	200	+++
52	200	+++
82	200	+++

15 + indica <2 veces; ++ indica 2-4 veces; +++ indica 5-8 veces; ++++ indica >8 veces de inducción de ARNm de adrenomedulina respectivamente, con relación al control de vehículo.

Los datos anteriores indican que los compuestos de la presente invención elevan significativamente la expresión de adrenomedulina en células.

Inducción *in vitro* de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):

20 Se empleó la línea celular Hep3B (ATCC HB8064). Se llevó a cabo la inducción de VEGF para la dosis indicada de compuestos con una duración de 16 horas. Al final de las 16 horas, se recogió el medio de cultivo celular y se centrifugó para retirar cualquier residuo. Se analizó el sobrenadante obtenido para determinar VEGF mediante ELISA (R&D Systems, EE.UU.). Se expresaron los resultados como veces de inducción en comparación con control de vehículo.

25 Tabla 4:

Compuesto n.º	Concentración uM	Veces de inducción de EPO
10	200	++
23	200	++
27	200	++

32	200	++
34	200	++
82	200	++

+ indica <2 veces; ++ indica 2-4 veces inducción de VEGF con relación al control de vehículo

Los datos anteriores indican que los compuestos de la presente invención elevan significativamente la expresión de VEGF en células.

5 Efecto de compuestos de la presente invención sobre anemia asociada con enfermedad renal crónica (ERC):

Se estudió la eficacia del compuesto de prueba para corregir la anemia asociada con ERC en un modelo animal de anemia, 5/6 ratas sometidas a nefrectomía (5/6 NX)^{15,16,17}. Se aleatorizaron los animales basándose en parámetros de anemia y disfunción renal y se dividieron en dos grupos. Un grupo recibió el compuesto 10 (20 mg/kg; b.i.d., vía i.p) durante siete días mientras que el control recibió el vehículo respectivo. Se realizaron extracciones de sangre en los días 3 y 7 tras el inicio de la administración de fármaco para comprobar marcadores tempranos de corrección de anemia.

Resultados:

El tratamiento con el compuesto de prueba dio como resultado un aumento significativo de los niveles circulantes de EPO que oscilaron entre 115-3900 pg/ml en comparación con niveles indetectables (<45 pg/ml) de EPO circulante en control de vehículo. Hubo un aumento de 3 y 5,6 veces del índice de producción de reticulocitos en el día 3 y el día 7, respectivamente en comparación con el grupo de control con el tratamiento con el compuesto de prueba. De manera similar, hubo un aumento del 30%, el 25% y el 24% del contenido de hemoglobina, el porcentaje de hematocrito y el recuento de eritrocitos, respectivamente en el día 7 de tratamiento en comparación con el control.

Efecto de un compuesto de la presente invención sobre lesión por isquemia-reperfusión en el riñón:

20 Se evaluó la eficacia de un compuesto de prueba para mejorar la función renal en un modelo de lesión renal aguda inducida por isquemia y reperfusión renal en ratas. Se evaluó el efecto beneficioso del compuesto usando dos protocolos de tratamiento diferentes. En un protocolo, se administró el tratamiento con el compuesto de prueba antes de la aparición de isquemia (antes del tratamiento) y el otro protocolo implicó el tratamiento con el compuesto de prueba iniciado después de la aparición de isquemia (tras el tratamiento).

25 Protocolo de intervención antes de la isquemia: Se aleatorizaron las ratas en dos grupos, tratadas con compuesto y control de vehículo. Antes del inicio de isquemia renal bilateral, los animales en el grupo de tratamiento con compuesto recibieron múltiples dosis del compuesto n.º 10 (es decir, se trataron previamente) y el grupo de control recibió vehículo por vía i.p.

30 Protocolo de intervención tras la isquemia: Se aleatorizaron las ratas en dos grupos, tratadas con compuesto y control de vehículo. Después del inicio de isquemia renal bilateral, los animales en el grupo de tratamiento con compuesto recibieron múltiples dosis del compuesto n.º 10 (es decir, se trataron posteriormente) y el grupo de control recibió vehículo de modo similar por vía i.p.

35 Inducción de isquemia y reperfusión renal en ratas: Se anestesiaron todos los animales con pentobarbital sódico (50 mg/kg de peso corporal). Se usó una manta homeotérmica para mantener una temperatura corporal constante de 37°C durante la cirugía e isquemia. Se practicó una incisión en la línea media en el lado ventral para acceder a los riñones y se aislaron ambos pedículos renales y se ocluyeron durante 35 min usando micrograpas, lo que se verificó mediante el cambio del color renal. Después de un periodo isquémico de 35 min, se retiraron las micrograpas y se inició la reperfusión. Se cerró el abdomen y se suturaron la piel y los músculos y se permitió que se recuperase el animal. Se extrajo una muestra de sangre de 300 µl mediante punción en la vena sublingual en diversos puntos de tiempo predeterminados.

RESULTADOS:

45 En ambos protocolos sometidos a prueba, es decir intervención antes de la isquemia e intervención tras la isquemia, se evaluó la mejora de la función renal midiendo la creatinina sérica y BUN (nitrógeno ureico en sangre) en diversos puntos de tiempo tras la isquemia. Se expresan los resultados a continuación como el % de reducción con respecto a su grupo de control a las 24 h tras la aparición de isquemia.

Intervención antes de la isquemia:

Tabla 5

Compuesto n.º	Dosis por vía i.p. (mg/kg)	% de reducción	
		Creatinina sérica	BUN

Compuesto 10 (Dosis múltiple)	10	33,0	18,0
----------------------------------	----	------	------

Intervención tras la isquemia:

Tabla 6

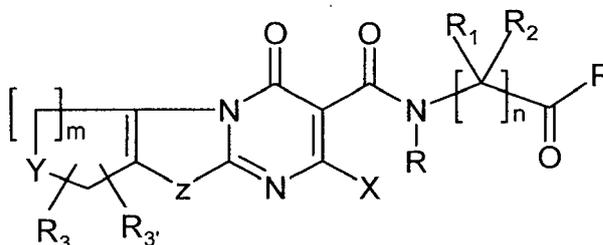
Compuesto n.º	Dosis por vía i.p. (mg/kg)	% de reducción	
		Creatinina sérica	BUN
Compuesto 10 (Dosis múltiple)	0,3 mg/kg como 1ª dosis y 0,1 mg/kg como dosis posterior	31,0	17,0

Bibliografía:

1. Schofield CJ & Ratcliffe PJ (2004) *Nature Review Molecular Cell Biology*; 5; 343-354
- 5 2. Scmenza GL (2000) *J Appl Physiol*; 88; 1474-1480
3. Weidemann A *et al.* (2008) *J Am Soc Nephrol*; 19; 486-494
4. Bernhardt WM *et al.* (2006) *J Am Soc Nephrol*; 17; 1970-1978
5. Hill P *et al* (2008) *J Am Soc Nephrol*; 19; 39-46
6. Siddiq A *et al.* (2005) *J Biol Chem*; 280; 50; 41732-43
- 10 7. Nangaku M (2007) *J Am Soc Nephrol*; 18; 13-15
8. Amador A *et al.* (2007) *Am J Transplantation*; 7; 2180-2189
9. Fisher JW (2003) *Exp Biol Med*; 228; 1-14
10. Binley K *et al.* (2002) *Blood*; 100; 2406-2413
11. Luo YH *et al.* (2009) *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*; 8; 294-299
- 15 12. Siren AL *et al.* (2000) *PNAS*; 98; 7; 4044-49
13. Sharples EJ *et al.* (2004) *J Am Soc Nephrol*; 15; 2115-2124
14. Looi YH *et al.* (2006) *Br J Pharmacol*; 148; 599-609
15. Hahn S, *et al* (1999); *Pediatr Nephrol*; 13; 195-198
16. Priyadarshi A, *et al* (2002) *Kidney Int*; 61; 542-546
- 20 17. Shapiro JI, *et al* (1990) *Am J Physiol*; 258; 183-188

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

5 sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, tautómeros, hidratos y solvatos;

en la que,

cuando Y es NR₄, O, S o SO₂, m es de 1 a 2 y cuando Y es C(R₅)(R₆), m es de 1 a 4;

n es de 1 a 6;

P es -OH, -OR₇, -NH₂, -NHR₇, -NR₇R₇, -NHSO₂R₇, -NHCOR₇, -NHOH o -NHOR₇;

X es -OH, -OR₇, -SR₇, -SOR₇, -SO₂R₇, -NHR₇ o -NR₇R₇;

10 Z es S u O;

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, -alquil C₁-C₈-arilo o -alquil C₁-C₈-heteroarilo;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, -cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, -CH₂-arilo y -CH₂-heteroarilo, o

15 R₁ y R₂ pueden unirse entre sí para formar un anillo monocíclico de 3-6 miembros o bicíclico de 9-12 miembros;

R junto con cualquiera de R₁ o R₂ del átomo de carbono adyacente puede formar un anillo de heteroarilo o heterociclilo monocíclico de 3-6 miembros o bicíclico de 8-11 miembros;

R₃ y R₃' en cada aparición se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxilo C₁-C₅ y halo;

20 R₃ y R₃' también pueden estar presentes en una disposición gem-di-halo, gem-di-alquilo o espirocicloalquilo;

25 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₈-arilo, -alquil C₁-C₈-heteroarilo, -alquil C₁-C₂-heterociclilo, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C(S)NR₈R₉ y -SO₂R₈, en los que los radicales arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₈, -cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, -alcoxilo, halo, CN, -CF₃, -OCF₃, -O-arilo, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-arilo, -NH₂, -NHR₁₀, -NR₁₀R₁₀', -NH-CO-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-arilo, -COOH, -C(O)NH-alquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₈, -C(O)O-arilo, -SO₂NH-alquilo C₁-C₈, -SO₂NH-arilo y -SO₂NH-heteroarilo;

30 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, fluoro, -COOH, -CONH-alquilo C₁-C₈, -NHCO-alquilo C₁-C₈, -NHCO-arilo, -NHCO-heteroarilo, -NH-SO₂ alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-arilo y -NH-SO₂-heteroarilo;

R₅ y R₆ pueden unirse entre sí para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterociclilo de 3-6 miembros;

35 R₇, R₇', R₁₀ y R₁₀' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇ y -alquil C₁-C₈-arilo;

R₇ y R₇' o R₁₀ y R₁₀' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado y parcialmente saturado monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-14 miembros; el anillo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O; en el que el anillo saturado y parcialmente saturado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en -alquilo C₁-C₈, -cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, -alcoxilo, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -O-arilo, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-arilo, -NH₂, -NHR₁₀, -NR₁₀R_{10'}, -NH-CO-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-arilo, -COOH, -C(O)NH-alquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -C(O)O-alquilo C₁-C₈, -C(O)O-arilo, -SO₂NH-alquilo C₁-C₈, -SO₂NH-arilo y -SO₂NH-heteroarilo;

5 R₈ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo, -alquil C₁-C₈-arilo, -alquil C₁-C₂-heterociclilo, heteroarilo y -alquil C₁-C₈-heteroarilo, en los que los radicales arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OH, alcoxilo, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -O-arilo, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-arilo, -NH₂, -NHR₁₀, -NR₁₀R_{10'}, -NH-CO-alquilo C₁-C₈, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -C(O)OH, -C(O)NH-alquilo C₁-C₈, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -NHCONH-alquilo C₁-C₈, -NHCONH-arilo, -SO₂NH-alquilo C₁-C₈, -SO₂NH-arilo y -SO₂NH-heteroarilo;

R₉ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o -alquil C₁-C₈-arilo;

15 R₈ y R₉ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 5-6 miembros.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

éster etílico del ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico;

20 ácido [(2-hidroxi-7-metanosulfonil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(2-hidroxi-7-(3-metil-butiril)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

25 ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-(propano-2-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

ácido 1-[(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-ciclopentanocarboxílico;

ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-(tolueno-4-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

30 ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-fenilcarbamoil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(7-ciclopropanocarbonil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

35 ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7,8-dihidro-4H,6H-ciclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonil)-amino]-acético;

sal de sodio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(7-terc-butil-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

40 ácido 3-[(2-hidroxi-4-oxo-7,8-dihidro-4H,6H-ciclopenta[4,5]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-carbonil)-amino]-propiónico;

ácido 3-[(7-terc-butil-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico;

45 ácido [(7-(4-fluoro-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(7-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-

- carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 5 ácido {[7-(2,2-dimetil-propionil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[7-(4-butil-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-trifluorometoxi-benzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 10 ácido {[7-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[7-(4-fluoro-feniltiocarbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 15 ácido [(2-hidroxi-7-isopropiltiocarbamoil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- éster bencilico del ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico;
- ácido {[7-(2-ciclopropil-acetil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 20 ácido (({7-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético);
- ácido {[7-(2-ciclopentil-acetil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 25 ácido 3-[(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- ácido {[2-hidroxi-7-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido 2-[(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- 30 ácido {[7-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido {[7-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 35 ácido {[7-(3-ciano-piridin-2-il)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[7-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 40 ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-4H-11-tia-1,4a-diaza-cicloocta[a]indeno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(2-hidroxi-7-indan-5-ilmetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- 45 ácido {[7-(3,5-dimetoxi-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;

- ácido {[2-hidroxi-7-(4-metanosulfonil-benzoil)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico (isómero L);
- 5 ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico (isómero D);
- ácido {[7-(3,5-dicloro-4-metoxi-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 10 ácido {[7-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-propil-benzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[7-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- 15 ácido {[7-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- sal de clorhidrato del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 20 ácido {[2-hidroxi-7-(7-metoxi-6-metil-indan-4-ilmetil)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido {[2-hidroxi-4-oxo-7-(4-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido [(7,7-dietil-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 25 ácido 2-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
- ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-fenilacético, isómero L;
- ácido [(7-benzoilamino-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 30 ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-oxa-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(2-hidroxi-7-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-propil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(2-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 35 ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- ácido 1-[(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido 1-(7,7-dimetil-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-piperidin-4-carboxílico;
- 40 ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(2-hidroxi-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-7-oxa-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(2-hidroxi-5,7,7-trimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 45 ácido [(2-hidroxi-4,7,7-trioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-7lambda 6 ,9-ditia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;

- ácido [(2-metilsulfanil-4-oxo-5,8-dihidro-4H,6H-7,9-ditiazol-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- éster etílico del ácido [(5-etoxi-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 5 N-[(2'-hidroxi-4'-oxo-6',9'-dihidro-4'H,7'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirimido[2,1-b][1,3]benzotiazol]-3'-il)carbonil]glicina;
- ácido [(7-isopropil-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido 3-(carboximetil-carbamoil)-2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-7-carboxílico;
- 10 ácido {[7-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil]-amino}-acético;
- ácido 2-[(2-hidroxi-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-3-metilpentanoico (isómero L);
- 15 ácido 3-(1H-indol-2-il)-2-[(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico (isómero L);
- ácido 3-(3H-imidazol-4-il)-2-[(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico (isómero L);
- ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-[(2-metilsulfanil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-propiónico (isómero L);
- 20 ácido [(2-hidroxi-4-oxo-7-piridin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a,7-triaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- (2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico;
- 25 sal de sodio del ácido [(2-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-3-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(2-etoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- sal de sodio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 30 sal de arginina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (2:1);
- sal de lisina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- sal de dipotasio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 35 sal de calcio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (2:1);
- sal de magnesio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (2:1);
- 40 sal de amonio del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- sal de dietilamina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- sal de colina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 45 sal de trometamina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;

- sal de histidina del ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- carbamoilmetil-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico;
- 5 hidroxicarbamoilmetil-amida del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico;
- ácido [(4-cloro-bencil)-(2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético;
- 10 ácido 4-[ciclopentil-(2-metilsulfanil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-butírico;
- (2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico;
- ciclohexilcarbamoilmetil-amida del ácido 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico;
- 15 (bencilcarbamoil-metil)-amida del ácido 2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico;
- ácido 4-[ciclopentil-(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-butírico;
- 20 ácido [bencil-(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
3. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la reivindicación 1, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
4. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de anemia.
- 25 5. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de anemia de ancianos o anemia asociada con estados como enfermedades crónicas, insuficiencia renal, cáncer, infección, diálisis, cirugía y quimioterapia.
6. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de daño tisular provocado por isquemia renal, isquemia cardiovascular, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática o isquemia vascular periférica.
- 30 7. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de daño tisular provocado por trastornos isquémicos incluyendo lesión renal aguda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión hepática y enfermedades vasculares periféricas.
8. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar anemia.
9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar anemia de ancianos o anemia asociada con estados como enfermedades crónicas, insuficiencia renal, cáncer, infección, diálisis, cirugía y quimioterapia.
- 35 10. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de daño tisular provocado por isquemia renal, isquemia cardiovascular, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática o isquemia vascular periférica.
- 40 11. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de daño tisular provocado por trastornos isquémicos incluyendo lesión renal aguda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión hepática y enfermedades vasculares periféricas.