

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 909**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009** **E 21156716 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023** **EP 3884934**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende: ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético**

30 Prioridad:

18.03.2008 US 69857 P
09.04.2008 US 123621 P
09.02.2009 US 207220 P
06.03.2009 US 209453 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2024

73 Titular/es:

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

72 Inventor/es:

TRAN, THUY-ANH;
CHEN, WEICHAO;
KRAMER, BRYAN A.;
SADEQUE, ABU J. M.;
SHYFRYNA, HANNA L.;
SHIN, YOUNG-JUN;
VALLAR, PUREZA y
ZOU, NING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 971 909 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

Composición farmacéutica que comprende: ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi) metil) ciclohexil)metoxi)acético

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden: ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 22), y sales e hidratos del mismo, que modulan la actividad del receptor de PGI₂ y que son útiles en el tratamiento de: hipertensión arterial pulmonar (HAP), incluyendo HAP idiopática, HAP familiar, HAP asociada a: una enfermedad vascular del colágeno, una cardiopatía congénita, hipertensión portal, infección por VIH, ingestión de un fármaco o una toxina, telangiectasia hemorrágica hereditaria, esplenectomía, enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), HAP con afectación venosa o capilar significativa.

15

Antecedentes de la invención

La prostaciclina (PGI₂) es una molécula lipídica derivada de ácido araquidónico por la ruta de la ciclooxigenasa. Es un potente agente vasodilatador, antiproliferativo, antitrombótico y antiplaquetario que ejerce sus efectos como agonista de un receptor acoplado a proteína G (receptor OGI₂, por ejemplo receptor de PGI₂ humano, nº de acceso en GenBank® NP_000951 y alelos de los mismos). Se sabe que la unión de PGI₂ (u otro de estos agonistas) al receptor de PGI₂ conduce al acoplamiento con las proteínas G e incrementa los niveles de AMPc intracelular. (Véase, por ejemplo, Zhang et al., Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454:80-88.)

20

La hipertensión arterial pulmonar (HPA) es una enfermedad potencialmente mortal que se caracteriza por una progresiva vasculopatía pulmonar que produce hipertrofia del ventrículo derecho. Si no se trata se produce insuficiencia cardíaca derecha. Se ha descubierto que la prostaciclina, que tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos sobre la vasculatura pulmonar, tiene niveles bajos en pacientes con HPA en comparación con los controles normales. La administración exógena de prostaciclina o un análogo de la prostaciclina (es decir, un agonista del receptor de PGI₂) se ha convertido en una importante estrategia en el tratamiento de la HAP. (Véase, por ejemplo, Tuder et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159:1925-1932; Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96:527-541; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

30

Trepstinil e iloprost son análogos de la prostaciclina aprobados por la FDA que, como la prostaciclina, no son activos por vía oral. El beraprost es un análogo de la prostaciclina activo por vía oral aprobado para el tratamiento de la HAP en Japón, pero no ha pasado el registro para el tratamiento de la HAP en Europa y en EE.UU. De los tres fármacos aprobados por la FDA, la prostaciclina es en el mejor estudiado en los pacientes con HAP. El coste anual aproximado del tratamiento de la HPA con estos fármacos es de 25.000 \$ a 200.000 \$ según la dosis. En la actualidad, muchos expertos consideran que la prostaciclina intravenosa es el agente más fiable para tratar a los pacientes con HAP más enfermos. Debido a la corta semivida de la prostaciclina, el tratamiento intravenoso se complica por la necesidad de una infusión continua. Los pacientes se encuentran en riesgo de sufrir hipertensión pulmonar de rebote potencialmente mortal si la infusión se detiene de forma brusca, así como un riesgo significativo de sufrir complicaciones relacionadas con el catéter, incluida la septicemia. (Véase, por ejemplo, Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; Naeije et al., Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8:2247-2265; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

40

45

Existe un considerable interés en el desarrollo de análogos de prostaciclina (es decir, agonistas del receptor de PGI₂) para usar en el tratamiento de otras enfermedades, tales como aterotrombosis. El desarrollo de análogos estables activos por vía oral de la prostaciclina (Es decir, agonistas estables activos por vía oral del receptor de PGI₂) es una etapa limitante de la velocidad para alcanzar este objetivo (véase, por ejemplo, Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 publicación electrónica previa a la impresión), así como en la mejora del tratamiento de la HAP.

50

Sumario de la invención

55

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier contenido que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines ilustrativos.

60

Un primer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 22), hidrato o solvato del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

En una realización, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica según el primer aspecto, para su uso en un

método de tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP).

En una realización la HAP es:

- 5 HAP idiopática;
HAP familiar;
HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;
10 HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo;
HAP asociada a hipertensión portal;
HAP asociada a infección por VIH;
HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina;
HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria;
15 HAP asociada a esplenectomía;
HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa.
HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP); o
HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) en un individuo.

20 En una realización, la HAP es HAP idiopática.

En una realización, la HAP es HAP familiar.

25 En una realización, la HAP es HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

30 En una realización, la HAP es HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo.

En una realización, la HAP es HAP asociada a infección por VIH o a la ingestión de un fármaco o una toxina.

35 Un tercer aspecto de la invención es el uso de un compuesto seleccionado de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético y solvatos e hidratos del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP).

En una realización la HAP es:

- 40 HAP idiopática;
HAP familiar;
HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;
HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo;
45 HAP asociada a hipertensión portal;
HAP asociada a infección por VIH;
HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina;
HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria;
HAP asociada a esplenectomía;
50 HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa.
HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP); o
HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) en un individuo.

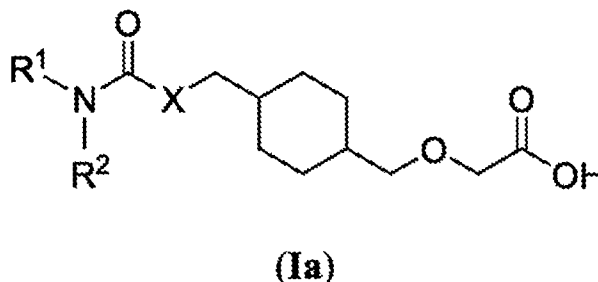
55 En una realización, la HAP es HAP idiopática o HAP familiar.

60 En una realización, la HAP es HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis, o en donde la HAP es HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo.

65 Las referencias a métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o a métodos de diagnóstico *in vivo* en la presente descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para usar en esos métodos; o como referencias al uso de compuestos en la preparación de un medicamento para usar en esos métodos.

En el presente documento se describen determinados derivados de ciclohexano seleccionados de compuestos de

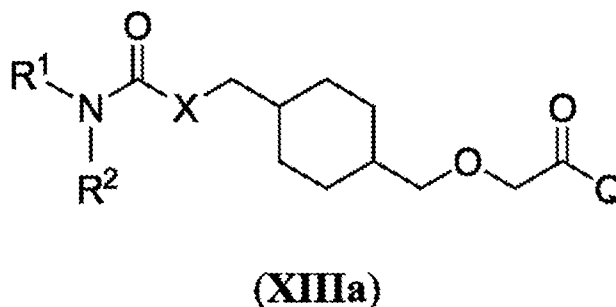
fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.



en la que:

- R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;
 X es O o NR³; y
 R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆.

En el presente documento también se describen determinados derivados de ciclohexano seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIa) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.



en la que:

- R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;
 X es O o NR³;
 R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆; y
 Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1H-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxi-etilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En el presente documento también se describen métodos de modulación de la actividad de un receptor de PGI₂ poniendo en contacto el receptor con un compuesto descrito en el presente documento o con una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos de agonismo de un receptor de PGI₂ poniendo en contacto el receptor con un compuesto descrito en el presente documento o con una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP idiopática en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP familiar en un individuo, que

comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

5 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

10 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: Esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

15 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

20 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

25 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a la hipertensión portal en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

30 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a la infección por VIH en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

35 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

40 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

45 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a esplenectomía en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

50 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

55 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a enfermedad venoclusiva pulmonar (EVOP) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

60 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

65 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la agregación plaquetaria en un individuo que lo necesite, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de: enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis o fibrilación auricular en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos en sangre en un individuo sometido a angioplastia o a cirugía de derivación coronaria, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos en sangre en un individuo que padece fibrilación auricular, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la aterosclerosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la aterotrombosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento del asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de un síntoma de asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la nefropatía diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la retinopatía diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la hipertensión en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la hipertensión para conferir protección contra la isquemia cerebral en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la inflamación en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

- 5 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de transplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI₂.

15 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP.

20 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP idiopática.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP familiar.

25 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno
30 seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita.

35 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento para el tratamiento de la HAP asociada a cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente.

40 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a hipertensión portal.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a la infección por VIH.

45 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria.

50 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a esplenectomía.

55 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP).

60 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

65 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agregación plaquetaria.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI2 seleccionado de: enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis y fibrilación auricular.

5 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a angioplastia o a cirugía de derivación coronaria.

10 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación auricular.

15 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterotrombosis.

20 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un síntoma de asma.

25 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

30 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía diabética.

35 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la retinopatía diabética.

40 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.

45 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión para conferir protección contra la isquemia cerebral.

50 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

55 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

60 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PGI2.

65 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento como agonista de un receptor de PGI2.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

5 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI₂.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP.

10 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP idiopática.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP familiar.

15 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno.

20 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita

25 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente.

30 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la HAP asociada a hipertensión portal.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la HAP asociada a infección por VIH.

35 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria.

40 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la HAP asociada a esplenectomía.

45 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP).

50 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la agregación plaquetaria.

55 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de: enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis o fibrilación auricular.

60 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a angioplastia o a cirugía de derivación coronaria.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación auricular.

65 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la

aterosclerosis.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la aterotrombosis.

5 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de asma.

10 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de un síntoma de asma.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de una complicación relacionada con la diabetes.

15 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la nefropatía diabética.

20 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la retinopatía diabética.

25 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal.

30 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión para conferir protección contra la isquemia cerebral.

35 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la inflamación.

40 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

50 En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de modular la actividad de un receptor de PGI₂.

En el presente documento también se describen compuestos para su uso en un método de agonismo de un receptor de PGI₂.

55 En el presente documento también se describen procesos para preparar una composición, que comprende mezclar un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 En el presente documento también se describen procedimientos de modular la actividad de un receptor de PGI₂ poniendo en contacto el receptor con un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o con una composición farmacéutica del mismo.

65 En el presente documento también se describen métodos de agonismo de un receptor de PGI₂ poniendo en contacto el receptor con un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente

documento o con una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP idiopática en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP familiar en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a hipertensión portal en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a infección por VIH en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a esplenectomía en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a afectación

venosa o capilar significativa en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

5 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

10 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de la HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

15 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la agregación plaquetaria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

20 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de: enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis o fibrilación auricular en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

25 En el presente documento también se describen procedimientos para reducir el riesgo de formación de coágulos en sangre en un individuo sometido a angioplastia o a cirugía de derivación coronaria, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

30 En el presente documento también se describen procedimientos para reducir el riesgo de formación de coágulos en sangre en un individuo que padece fibrilación auricular, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

35 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la aterosclerosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

40 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la aterotrombosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

45 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento del asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

50 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de un síntoma de asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

55 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

60 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

65 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la nefropatía diabética en un

individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

- 5 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la retinopatía diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 10 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la hipertensión en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la hipertensión para conferir protección contra la isquemia cerebral en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la inflamación en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de transplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 40

En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI₂ en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

- 50 En el presente documento también se describen procedimientos para el tratamiento de la HAP seleccionada de: HAP idiopática, HAP familiar, HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis, HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a infección por VIH, HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina, HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria, HAP asociada a esplenectomía, HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa, HAP asociada a enfermedad venoclusiva pulmonar (EVOP) y HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.
- 55
- 60 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma del mismo, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de transplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-
- 65

reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

5 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI₂.

10 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP.

15 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP idiopática.

20 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP familiar.

25 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno.

30 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

35 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una HAP asociada a cardiopatía congénita.

40 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente.

45 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a hipertensión portal.

50 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a infección por VIH.

55 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina.

60 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a telangiectasia hemorrágica.

65 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a esplenectomía.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP).

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

5 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agregación plaquetaria.

10 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI₂ seleccionado de: enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis y fibrilación auricular.

15 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a angioplastia o a cirugía de derivación coronaria.

20 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación auricular.

25 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis.

30 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterotrombosis.

35 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un síntoma de asma.

40 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

45 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética.

50 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía diabética.

55 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la retinopatía diabética.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal.

60 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.

65 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión para conferir protección contra la isquemia cerebral.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

5 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

10 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

15 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PGI₂.

20 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el agonismo de un receptor de PGI₂.

25 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP seleccionada de: HAP idiopática, HAP familiar, HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis., HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a infección por VIH, HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina, HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria, HAP asociada a esplenectomía, HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa, HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

35 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma del mismo, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

40 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

50 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en el método del tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI₂.

55 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP.

60 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP idiopática.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP familiar.

65 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno.

- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a hipertensión portal.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a infección por VIH.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a esplenectomía.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a una enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP).
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la agregación plaquetaria.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de: enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis o fibrilación auricular.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a angioplastia o a cirugía de derivación coronaria.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación auricular.
- En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la aterosclerosis.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la aterotrombosis.

- 5 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del asma.

10 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de un síntoma de asma.

15 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de una complicación relacionada con la diabetes.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de una complicación relacionada con un trastorno relacionado con la diabetes.

20 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la neuropatía periférica diabética.

25 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la nefropatía diabética.

30 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión.

35 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión para conferir protección contra la isquemia cerebral.

40 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la inflamación.

45 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

50 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

55 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de modulación de la actividad de un receptor de PGI₂.

60 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de agonismo de un receptor de PGI₂.

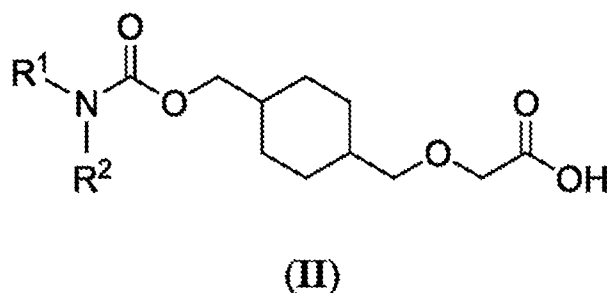
65 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de la HAP seleccionada de: HAP idiopática, HAP familiar, HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis., HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo, HAP asociada a

hipertensión portal, HAP asociada a infección por VIH, HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina, HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria, HAP asociada a esplenectomía, HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa, HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma del mismo, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En el presente documento también se describen procesos para preparar una composición que comprenden mezclar un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

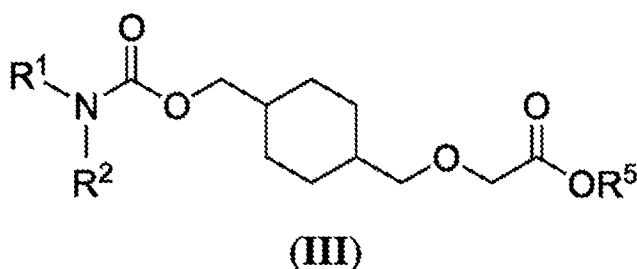
En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (II):



o una sal, un solvato o un hidrato del mismo; en la que:

R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno:

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

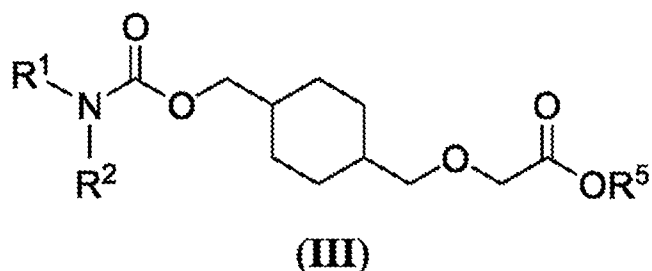


o una forma de sal del mismo; en la que:

R⁵ es alquilo C₁-C₆;

con un agente de hidrólisis para formar un compuesto de fórmula (II) o una sal, solvato o hidrato del mismo.

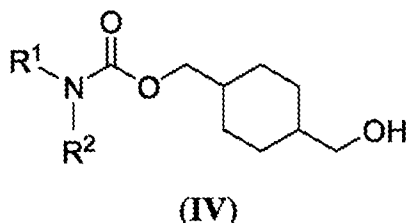
En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (III):



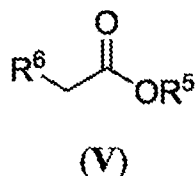
o una sal del mismo;
en la que:

R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno; y R⁵ es alquilo C₁-C₆;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



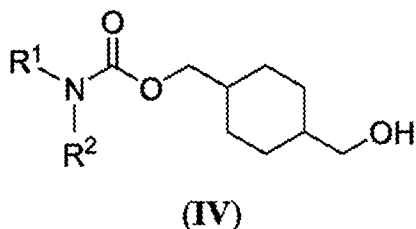
o una forma de sal del mismo;
con un compuesto de fórmula (V):



en la que:

R⁶ se selecciona de: alquilarilsulfonato C₁-C₆, alquilsulfonato C₁-C₆, arilsulfonato, haloalquilsulfonato C₁-C₆ y halógeno; en presencia de una base para formar un compuesto de (III) o una forma de sal del mismo.

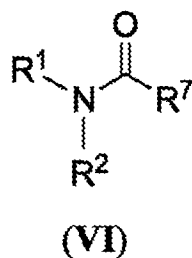
En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (IV):



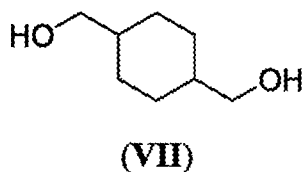
o una forma de sal del mismo;
en la que:

R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

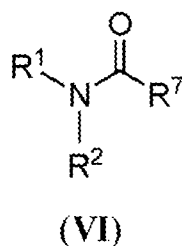


- 5 o una sal del mismo, en la que:
 R⁷ es un primer grupo saliente;
 con un compuesto de fórmula (VII):



- 10 para formar un compuesto de fórmula (IV) o una forma de sal del mismo.

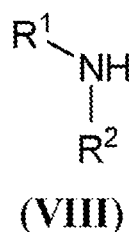
En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (VI):



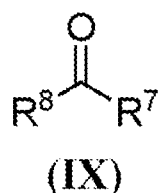
- 15 o una forma de sal del mismo;
 en la que:

- 20 R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y
 R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno; y
 R⁷ es un primer grupo saliente;

- 25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



- 30 o una forma de sal del mismo;
 con un compuesto de fórmula (IX):

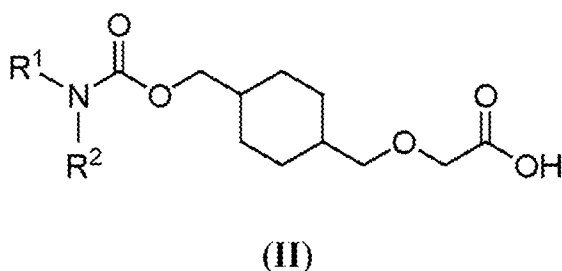


en la que:

R⁸ es un segundo grupo saliente;

5 para formar un compuesto de fórmula (VI) o una forma de sal del mismo.

En el presente documento también se describen procesos para preparar sales de los compuestos de Fórmula (II):



10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un reactivo formador de sal para formar una sal de un compuesto de fórmula (II).

15 En el presente documento también se describen sales de los compuestos de Fórmula (II) preparados mediante los procesos descritos en el presente documento.

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula (II) preparados mediante los procesos descritos en el presente documento.

20 En el presente documento también se describen compuestos de Fórmula (III) y de fórmula (IV) preparados mediante los procesos descritos en el presente documento.

Estas y otras características desveladas en el presente documento se expondrán con mayor detalle a medida que
25 procede la divulgación de la patente.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra dos métodos generales para preparar un intermedio útil en la síntesis de compuestos como se describe en el presente documento. El ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico se puede convertir en el correspondiente diol directamente o mediante un éster, mediante reducción con hidruro de litio-aluminio. La reacción del diol con *tert*-butildiazoacetato en presencia de un catalizador de rodio da un derivado de 2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi que se puede convertir en una amina a través de la azida.

La **Figura 2** muestra un método general de preparación de compuestos como se describe en el presente documento. Un isocianato se acopla a ciclohexano-1,4-diildimetanol en presencia de piridina para formar un carbamato. Este se convierte en un derivado de 2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi con *tert*-butildiazoacetato en presencia de un catalizador de rodio y el carbamato se alquila con un derivado de haluro. Por último, el éster se hidroliza para dar un compuesto de fórmula (Ia).

La **Figura 3** muestra métodos generales de preparación de compuestos como se describe en el presente documento. En primer lugar, un derivado de haluro se hace reaccionar con una amina en presencia de un catalizador de paladio para formar una amina secundaria. Este se hace reaccionar con trifosgeno para formar una clorocarbonilamina, que se hace reaccionar con un derivado de ciclohexano para formar un alcohol. Después, el alcohol se convierte de una vez a través del derivado de 2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi en un compuesto de fórmula (Ia) mediante la reacción con *tert*-butildiazoacetato en presencia de un catalizador de rodio, seguido de hidrólisis ácida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (Ia) se puede preparar mediante la reacción de la clorocarbonilamina con un derivado de 2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxiciclohexano en piridina, seguido de hidrólisis ácida. Un compuesto de fórmula (Ia) se puede convertir en la correspondiente sal de sodio mediante tratamiento con metóxido sódico.

La **Figura 4** muestra procedimientos generales para preparar compuestos de fórmula (Ia). En un método, una clorocarbonilamina se hace reaccionar con 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo en presencia de una base y se hidroliza el producto. En otro método se hace reaccionar una clorocarbonilamina con ácido 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético en presencia de una base. En otro método se hace

reaccionar una amina secundaria con 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato en presencia de trifosgeno.

La **Figura 5** muestra un método para preparar intermediarios útiles en la síntesis de compuestos como se describe en el presente documento. El (4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo se puede hacer reaccionar con ácido bromoacético para formar 2-((4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo. El intermedio resultante se puede hidrolizar con HCl a temperatura ambiente para dar 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo o hidrolizar con HCl a 60 °C para dar ácido 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético.

La **Figura 6** muestra un método general de preparar compuestos como se describe en el presente documento. El (4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo se alquila con 2-diazoacetato de etilo en presencia de un catalizador de rodio para dar 2-((4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo que se puede hidrolizar en la amina libre mediante tratamiento con HCl a temperatura ambiente. Esto se hace reaccionar con carbonato de disuccinimido y, después, con una amina secundaria, para dar una urea. Por último, el éster se hidroliza con HCl a 60 °C para dar un compuesto de fórmula **(Ia)**.

La **Figura 7** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del compuesto **23** para inhibir la respuesta hipertrófica del ventrículo derecho a la hipertensión arterial pulmonar inducida con MCT en rata.

La **Figura 8** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del compuesto **22** para inhibir la respuesta hipertrófica del ventrículo derecho a la hipertensión arterial pulmonar inducida con MCT en rata.

La **Figura 9** representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene una forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico (la sal de sodio del compuesto **22**) (difractómetro PANalytical X'Pert Plus Powder X-Ray; de 5,0 a 40,0, °2θ).

La **Figura 10** representan un perfil de sorción de vapor dinámica (DVS) de la Forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** (analizador de sorción de vapor dinámica VTI).

La **Figura 11** representa un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** (TA Instruments DSC Q1000; 10 °C/min). La **Figura 11** también representa un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** (TA Instruments DSC Q500 en celda abierta; 10 °C/min).

La **Figura 12** representa un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para un hidrato de la sal de sodio del compuesto **22**.

La **Figura 13** representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un hidrato de la sal de sodio del compuesto **22**.

La **Figura 14** representa un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para un hidrato de la sal de sodio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 15** representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un hidrato de la sal de sodio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 16** representa un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para un solvato de la sal de magnesio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 17** representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un solvato de la sal de magnesio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 18** representa un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para un solvato de la sal de potasio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 19** representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un solvato de la sal de potasio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 20** representa un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para un solvato de la sal de calcio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 21** representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un solvato de la sal de calcio del compuesto de referencia **23**.

La **Figura 22** representa los espectros de EM (superior) y EM/EM (inferior) del conjugado de taurina del compuesto **22** (compuesto de referencia **99**).

La **Figura 23** representa los espectros de EM (superior) y EM/EM (inferior) del conjugado de glicina del compuesto **22** (compuesto de referencia **100**).

La **Figura 24** muestra los perfiles de concentración plasmática media-tiempo del compuesto **22** y el conjugado de taurina del compuesto **22** (compuesto de referencia **99**) tras una dosis oral de 1,25 mg/kg del conjugado de taurina del compuesto **22** administrada a ratas macho.

La **Figura 25** muestra el perfil de concentración plasmática media-tiempo del compuesto **22** tras la administración a ratas macho de una dosis oral de 10 mg/kg de la sal de sodio del compuesto **22**.

La **Figura 26** representa un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma cristalina del compuesto **22** como se describe en el presente documento (TA Instruments DSC Q1000; 10 °C/min). La **Figura 26** también representa un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para la forma cristalina del compuesto **22** como se describe en el presente documento (TA Instruments DSC Q500 en celda abierta; 10 °C/min).

La **Figura 27** representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene la forma cristalina del compuesto **22** como se describe en el presente documento (difractómetro PANalytical X'Pert Plus Powder X-Ray; de 5,0 a 40,0, °2θ).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A efectos de claridad y consistencia, a lo largo de este documento patente se usarán las definiciones siguientes.

5 Con el término "**agonistas**" se pretende decir restos que interaccionan y activan el receptor, tal como el receptor de PGI₂, e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de dicho receptor. Por ejemplo, cuando los restos activan la respuesta intracelular tras la unión al receptor o potencian la unión de GTP a las membranas.

10 Con la expresión "**contacto o poner en contacto**" se pretende decir juntar los restos indicados, ya sea en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por tanto, "poner en contacto" un receptor de PGI₂ con un compuesto como se describe en el presente documento, incluye la administración de un compuesto como se describe en el presente documento, a un individuo, preferentemente un ser humano, que tenga un receptor de PGI₂, así como, por ejemplo, introducir un compuesto como se describe en el presente documento en una muestra que contiene una preparación celular o más
15 purificada que contiene un receptor de PGI₂.

Como se usa en el presente documento, el término "**hidrato**" significa un compuesto como se describe en el presente documento o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

20 Las expresiones "**que necesita el tratamiento**" y "**que necesita el mismo**", cuando hacen referencia al tratamiento, se usan de forma intercambiable para indicar un juicio de valor realizado por un cuidador (p. ej., un médico, personal de enfermería, enfermero/a facultativo etc., en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluidos mamíferos no humanos) que un individuo o animal requiere o se beneficiará de tratamiento. Este juicio de valor se
25 realiza basándose en diversos factores incluidos en el campo de la experiencia de un cuidador pero incluye el conocimiento de que el individuo o animal está enfermo, o lo estará, como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que se puede tratar con los compuestos descritos en el presente documento. De acuerdo con lo anterior, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar de un modo protector o preventivo; o los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

30 Con el término "**individuo**" se quiere decir cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates y, lo más preferentemente, seres humanos.

35 Con el término "**modula o modular**" se quiere decir un incremento o disminución de la cantidad, la calidad, la respuesta o el efecto de una actividad, función o molécula concreta.

Con la expresión "**composición farmacéutica**" se quiere decir una composición que comprende al menos un ingrediente activo, incluyendo, entre otros, sales, solvatos e hidratos de los compuestos descritos en el presente documento; de modo que la composición es propensa a la investigación para un resultado específico eficaz en un
40 mamífero (por ejemplo, sin limitaciones, un ser humano). Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

45 Como se usa en el presente documento, el término "**solvato**" significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos en cantidades mínimas.

50 Con la expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" se quiere decir la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico o cuidador, o en un individuo, que incluye una o más de las siguientes:

- 55 (1) Prevenir la enfermedad, por ejemplo prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a sufrir la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no ha experimentado ni mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad,
(2) Inhibir la enfermedad, por ejemplo inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir,
60 detener el posterior desarrollo de la patología y/o sintomatología) y
(3) Mejorar la enfermedad, por ejemplo mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

65 La expresión "**hacer reaccionar**" se usa en el presente documento como se conoce en la materia y generalmente hace referencia a juntar los reactivos químicos de un modo tal que permitan su interacción a nivel molecular para

conseguir una transformación química o física de al menos un reactivo químico.

GRUPO QUÍMICO, RESTO O RADICAL

- 5 Con la expresión "**acilo C₁-C₆**" se quiere decir un radical alquilo C₁-C₆ unido al carbono de un grupo carbonilo en el que la definición de alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento; algunos ejemplos incluyen, entre otros acetilo, propionilo, n-butanilo, sec-butanilo, pivalilo, pentanoilo y similares.

- 10 Con la expresión "**alcoxi C₁-C₆**" se quiere decir un radical alquilo C₁-C₆ como se define en el presente documento unido directamente a un átomo de oxígeno. Las realizaciones son de 1 a 5 carbonos; algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos; algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos y algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y similares.

- 15 Con la expresión "**alquilo C₁-C₆**" se quiere decir un radical de carbono lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 carbonos. Las realizaciones son de 1 a 5 carbonos. Las realizaciones son de 1 a 4 carbonos. Las realizaciones son de 1 a 3 carbonos. Las realizaciones son 1 o 2 carbonos. Las realizaciones son 1 carbono. Ejemplos de un alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, t-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-metilbutilo [es decir, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], n-hexilo y similares.

- 20 Con la expresión "**alquilamino C₁-C₆**" se quiere decir un radical alquilo unido a un radical NH en el que el radical alquilo tiene el mismo significado que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, metilo, amino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, sec-butilamino, isobutilamino, t-butilamino y similares. Las realizaciones son "**alquilamino C₁-C₂**".

- 25 Con la expresión "**alquilcarboxamido C₁-C₆**" o "**alquilcarboxamida C₁-C₆**" se quiere decir un grupo alquilo C₁-C₆ unido al carbono o al nitrógeno de un grupo amida, en el que alquilo tiene la misma definición que se encuentra en el presente documento. El alquilcarboxamido C₁-C₆ puede estar representado por los siguientes:



- 30 Los ejemplos incluyen, entre otros, N-metilcarboxamida, N-etilcarboxamida, N-n-propilcarboxamida, N-isopropilcarboxamida, N-n-butilcarboxamida, N-sec-butilcarboxamida, N-isobutilcarboxamida, N-t-butilcarboxamida y similares.

- 35 Con la expresión "**alquilsulfanilo C₁-C₆**" se quiere decir un radical alquilo C₁-C₆ unido a un átomo de azufre (es decir, S), en el que el radical alquilo tiene el mismo significado que se ha descrito en el presente documento. Ejemplos incluyen, entre otros, metilsulfanilo (es decir, CH₃S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, t-butilsulfanilo, y similares.

- 40 Con la expresión "**alquilsulfonilo C₁-C₆**" se quiere decir un radical alquilo C₁-C₆ unido al azufre de un radical sulfóxido que tiene la fórmula: -S(O)- en la que el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Ejemplos incluyen, entre otros, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, t-butilsulfonilo, y similares.

- 45 Con el término "**alquilsulfonamida C₁-C₆**" se quiere decir los grupos mostrados a continuación:



- 50 en los que alquilo C₁-C₆ tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento.

- Con la expresión "**alquilsulfonilo C₁-C₆**" se quiere decir un radical alquilo C₁-C₆ unido al azufre de un radical sulfona que tiene la fórmula: -S(O)₂- en la que el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Ejemplos incluyen, entre otros, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, t-butilsulfonilo, y similares.

- 55 Con el término "**amino**" se quiere decir el grupo -NH₂.

Con el término "**arilo**" se quiere decir un radical de anillo aromático que contiene de 6 a 10 carbonos del anillo. Ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

- 5 Con el término "**carbo-alcoxi C₁-C₆**" se quiere decir un éster de alquilo C₁-C₆ de un ácido carboxílico, en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Ejemplos incluyen, entre otros, carbometoxi [$-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$], carbo-etoxi, carbo-propoxi, carbo-isopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-isobutoxi, carbo-*t*-butoxi, carbo-*n*-pentoxi, carbo-isopentoxi, carbo-*t*-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-*n*-hexiloxi, y similares.

- 10 Con el término "**carboxamida**" se quiere decir el grupo $-\text{CONH}_2$.

Con el término "**carboxi**" o "**carboxilo**" se quiere decir el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$, también denominado grupo de ácido carboxílico.

- 15 Con el término "**ciano**" se quiere decir el grupo $-\text{CN}$.

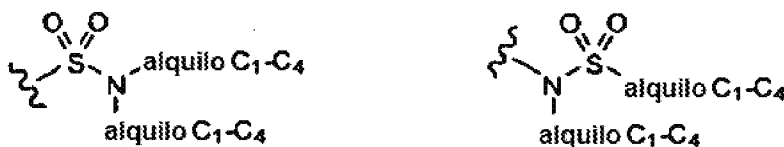
Con el término "**dialquilamino C₁-C₈**" se quiere decir un amino sustituido con dos radicales alquilo C₁-C₄ iguales o diferentes, en el que el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Las realizaciones son "**dialquilamino C₂-C₄**".

- 20 Con el término "**dialquilcarboxamido C₁-C₈**" o "**dialquilcarboxamida C₂-C₈**" se quiere decir dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo amida, en el que el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Un dialquilcarboxamido C₂-C₈ puede estar representado por los siguientes grupos:



en los que C₁-C₄ tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Ejemplos de un dialquilcarboxamida incluyen, entre otros, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida, y similares.

- 30 Con el término "**dialquilsulfonamida C₂-C₈**" se quiere decir uno de los siguientes grupos mostrados a continuación:



- 35 en el que C₁-C₄ tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento, por ejemplo, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y similares.

Con el término "**guanidino**" se quiere decir $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

- 40 Con el término "**halógeno**" o "**halo**" se quiere decir un grupo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término "**haloalcoxi C₁-C₆**" se quiere decir un radical haloalquilo C₁-C₆, como se define en el presente documento, que está unido directamente a un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen, entre otros, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

- 45 Con el término "**haloalquilo C₁-C₆**" se quiere decir un grupo alquilo C₁-C₆, definido en el presente documento, en el que el alquilo está sustituido con un halógeno hasta completamente sustituido y un haloalquilo C₁-C₆ completamente sustituido puede estar representado por la fórmula $\text{C}_n\text{L}_{2n+1}$ en la que L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; cuando está presente más de un halógeno, pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; preferentemente G, algunas realizaciones son de 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos y algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clordifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo,

- 50

pentafluoroetilo y similares.

Con el término "**heteroarilo**" se quiere decir un sistema de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo aromático que puede ser un único anillo, dos anillos condensados o tres anillos condensados, en el que al menos un átomo de anillo aromático es un heteroátomo seleccionado de, entre otros, el grupo que consiste en O, S y N, en el que N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄. Las realizaciones contienen de 5 a 6 átomos de anillo, por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Las realizaciones contienen de 8 a 14 átomos de anillo, por ejemplo carbazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurano y similares.

Con el término "**heterocíclico**" o "**heterocíclico**" se quiere decir un sistema de anillo que contiene de 3 a 15 átomos de anillo aromático que puede ser un único anillo, dos anillos condensados o tres anillos condensados, en el que al menos un átomo es un heteroátomo o heteroátomo sustituido seleccionado de, entre otros, el grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂ y NH, en el que N está opcionalmente sustituido con acilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, los átomos de carbono del anillo están sustituidos opcionalmente con oxígeno, formando de este modo un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo tricíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a dos anillos de benceno. Ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen, entre otros, [1,3]-dioxolanilo, [1,4]-dioxanilo, [1,4]-oxazepanilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo [b,f]azepinilo, azepanilo, azetidínilo, aziridinilo, cromanilo, ditianilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, indolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, succinimidilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiocromanilo, tiomorfolinilo, tritiano, xantenilo y similares. Se entiende que un grupo heterocíclico puede estar unido únicamente en cualquier carbono del anillo o nitrógeno del anillo disponible como permiten las respectivas fórmulas a menos que se especifique lo contrario.

Con el término "**hidroxilo**" se quiere decir el grupo -OH.

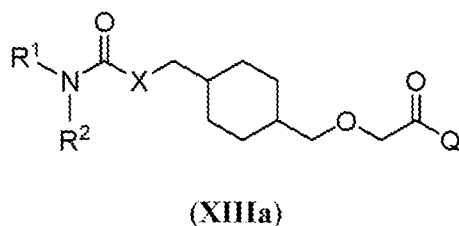
Con el término "**nitro**" se quiere decir el grupo -NO₂.

Con el término "**sulfo**" se quiere decir el grupo -SO₃H.

Con el término "**tiol**" se quiere decir el grupo -SH.

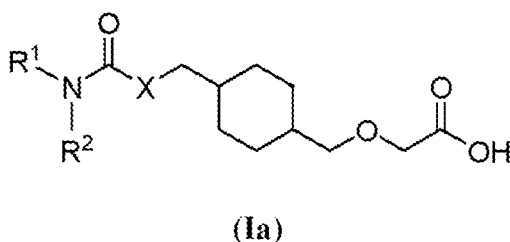
COMPUESTOS:

En el presente documento también se describen determinados compuestos como se muestra en la Fórmula (XIIIa):



y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que: R¹, R², X y Q tienen las mismas definiciones que se describe en el presente documento, anteriormente y más adelante.

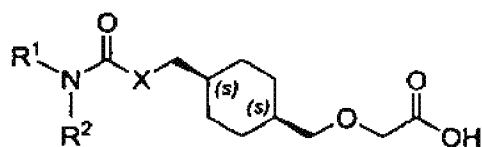
En el presente documento también se describen determinados compuestos como se muestra en la Fórmula (Ia):



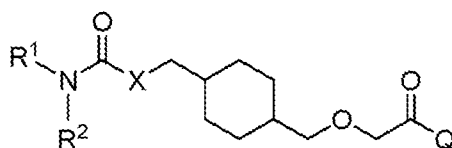
y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que:

R¹, R² y X tienen las mismas definiciones que se describe en el presente documento, anteriormente y más adelante.

- Debe apreciarse que, por motivos de claridad, ciertas características de la divulgación que se describen en el contexto de distintas formas de realización, pueden también combinarse para formar una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que se describen, por motivos de brevedad, en el contexto de una única realización, pueden también proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecen a los grupos químicos representados por las variables (p. ej., R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, X y Q) contenidas en las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento, por ejemplo, **(Ia)**, **(Ic)**, **(Ie)**, **(Ig)**, **(Ii)**, **(Ik)**, **(Im)**, **(Il)**, **(XIIa)**, **(XIIc)**, **(XIIe)**, **(XIIf)**, **(XIIIi)**, **(XIIIk)**, **(XIII m)** están abarcadas específicamente en la presente divulgación como si todas y cada combinación se citara explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones abarcan compuestos que tienen como resultado compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y analizar su actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos indicados en las realizaciones que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en el presente documento, también están abarcadas en la presente divulgación como si todas y cada una de las subcombinaciones de grupos químicos y la subcombinación de usos e indicaciones médicas se citaran individual y explícitamente en el presente documento. Además, todas las subcombinaciones de las sales, solvatos, hidratos y formas cristalinas ilustradas específicamente en el presente documento, así como todas las subcombinaciones de usos de las mismas e indicaciones médicas relacionados descritas en el presente documento, también están abarcadas en la presente divulgación como si todas y cada una de las subcombinaciones de sales, solvatos, hidratos y formas cristalinas ilustradas específicamente en el presente documento y la subcombinación de usos de las mismas e indicaciones médicas relacionadas con las mismas, se citan individual y explícitamente en el presente documento.
- Como se usa en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está sustituido por un sustituyente o grupo no hidrógeno, el sustituyente o grupo no hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, se entiende que este grupo está sustituido adicionalmente por otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en el presente documento está "sustituido" puede tener hasta la valencia completa de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 sustituyentes y similares. Asimismo, "sustituido por uno o más sustituyentes" hace referencia a la sustitución de un grupo por un sustituyente hasta el número total de sustituyentes permitidos físicamente por el grupo. Adicionalmente, cuando un grupo está sustituido por más de un grupo pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.
- Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución adecuada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento.
- Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los intermedios y/o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.
- Se entiende y aprecia que los compuestos de fórmula **(Ia)** y fórmulas relacionadas con la misma pueden tener uno o más centros quirales y, por tanto, pueden existir como enantiómeros y/o diaestereoisómeros. Se entiende que la divulgación se extiende y abarca todos estos enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo, entre otros, racematos. Se entiende que se pretende que los compuestos de fórmula **(Ia)** y fórmulas usadas a lo largo de la presente divulgación representen todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario.
- Se entiende y aprecia que los compuestos de fórmula **(Ia)** y fórmulas relacionadas con los mismos existen como mesoisómeros. Dichos mesoisómeros pueden denominarse *cis* y *trans*. Los mesoisómeros *cis* de compuestos de Fórmula **(Ia)** se denominan en el presente documento usando el prefijo (1*s*,4*s*) y los mesoisómeros *trans* de los compuestos de Fórmula **(Ia)** se denominan en el presente documento usando el prefijo (1*r*,4*r*) como se muestra más adelante:

(1*r*,4*r*)- o mesoisómero *trans*(1*s*,4*s*)- o mesoisómero *cis*

En el presente documento también se describen determinados derivados de ciclohexano seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIa) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

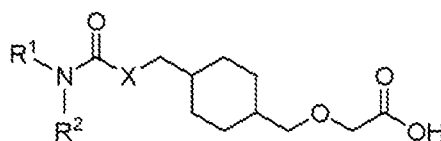


(XIIIa)

en la que:

- 10 R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;
X es O o NR³;
R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆; y
15 Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxi-etilamino, 1-carboxi-2-hidroxi-propilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de ciclohexano seleccionados de compuestos de fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

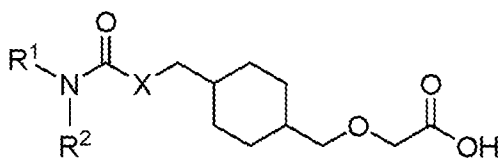


(Ia)

en la que:

- 30 R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxilo y halógeno;
X es O o NR³; y
R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆.

- 35 En el presente documento también se describen determinados derivados de ciclohexano seleccionados de compuestos de fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ia)

en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;

X es O o NR³; y

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆.

El grupo R¹:

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de: acilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarboxamida C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonamida C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, amino, arilo, carboalcoxi C₁-C₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂-C₈, dialquil C₂-C₈-carboxamida, dialquil C₂-C₈-sulfonamida, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro.

En algunas realizaciones, R¹ es difenilmetilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 2,3-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 2-fluoro-3-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 2-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 2-fluoropiridin-4-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 2-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-(trifluorometoxi)fenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3,4-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3,5-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3,5-dimetilfenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-cloro-2-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-cloro-4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-cloro-5-fluorofenilo.

5

En algunas realizaciones, R¹ es 3-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluoro-4-metilfenilo.

10

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-tolilo.

15

En algunas realizaciones, R¹ es 3-(trifluorometil)fenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-(trifluorometoxi)fenilo.

20

En algunas realizaciones, R¹ es 4-cloro-3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-etoxifenilo.

25

En algunas realizaciones, R¹ es 4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-metoxi-2-metilfenilo.

30

En algunas realizaciones, R¹ es 4-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-tolilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo.

35

En algunas realizaciones, R¹ es 5-cloropiridin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 5-fluoropiridin-2-ilo.

40

En algunas realizaciones, R¹ es 5-fluoropiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 5-metoxipiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 5-metilpiridin-3-ilo.

45

En algunas realizaciones, R¹ es 5-metiltiazol-2-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 5-metiltiofen-2-ilo.

50

En algunas realizaciones, R¹ es 6-fluoropiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es pirazin-2-ilo.

55

En algunas realizaciones, R¹ es piridin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es piridin-3-ilo.

60

El grupo R²:

En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

65

En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente

sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: metilo y flúor.

5 En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

10 En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno e hidroxilo.

En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆, halógeno e hidroxilo.

15 En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: metilo, flúor e hidroxilo.

20 En algunas realizaciones, R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo y 4-hidroxifenilo.

En algunas realizaciones, R² es H.

En algunas realizaciones, R² es metilo.

25 En algunas realizaciones, R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R² es 3-tolilo.

30 En algunas realizaciones, R² es 4-tolilo.

En algunas realizaciones, R² es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R² es 4-fluorofenilo.

35 En algunas realizaciones, R² es 4-hidroxifenilo.

El grupo R³:

40 En algunas realizaciones, R³ es H.

En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R³ es metilo.

45 El Grupo X:

En algunas realizaciones, X es O.

50 En algunas realizaciones, X es NR³.

El grupo Q:

En algunas realizaciones, Q es OH.

55 En algunas realizaciones, Q es -NHCH₂CH₂SO₃H.

60 En algunas realizaciones, Q se selecciona de: 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

65 En algunas realizaciones, Q se selecciona de: (S)-1-carboxietilamino, (S)-1-carboxi-4-guanidinobutilamino, (S)-3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, (S)-1,2-dicarboxietilamino, (S)-1-carboxi-2-mercaptoetilamino, (S)-4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, (S)-3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, (S)-1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-

il)etilamino, (1S,2S)-1-carboxi-2-metilbutilamino, (S)-1-carboxi-3-metilbutilamino, (S)-5-amino-1-carboxipentilamino, (S)-1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, (S)-1-carboxi-2-feniletilamino, (S)-2-carboxipirrolidin-1-ilo, (S)-1-carboxi-2-hidroxi-etilamino, (1S,2R)-1-carboxi-2-hidroxi-propilamino, (S)-1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, (S)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y (S)-1-carboxi-2-metilpropilamino.

5

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-4-guanidinobutilamino.

10 En algunas realizaciones, Q es 3-amino-1-carboxi-3-oxipropilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1,2-dicarboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-mercaptoetilamino.

15

En algunas realizaciones, Q es 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino.

En algunas realizaciones, Q es 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino.

20 En algunas realizaciones, Q es carboximetilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-metilbutilamino.

25

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-3-metilbutilamino.

En algunas realizaciones, Q es 5-amino-1-carboxipentilamino.

30 En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-feniletilamino.

En algunas realizaciones, Q es 2-carboxipirrolidin-1-ilo.

35

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-hidroxi-etilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-hidroxi-propilamino.

40 En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-metilpropilamino.

45

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-4-guanidinobutilamino.

50 En algunas realizaciones, Q es (S)-3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1,2-dicarboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-2-mercaptoetilamino.

55

En algunas realizaciones, Q es (S)-4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-3-carboxi-1-carboxilatopropilamino.

60 En algunas realizaciones, Q es carboximetilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es (1S,2S)-1-carboxi-2-metilbutilamino.

65

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-3-metilbutilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-5-amino-1-carboxipentilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-3-(metiltio)propilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-2-feniletilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-carboxipirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-2-hidroxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es (1S,2R)-1-carboxi-2-hidroxiopropilamino.

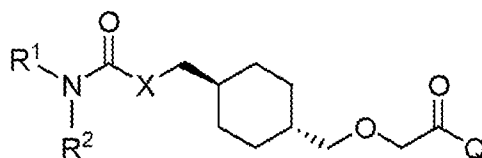
En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es (S)-1-carboxi-2-metoxipropilamino.

Algunas combinaciones de la presente divulgación

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIc) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIc)

en la que:

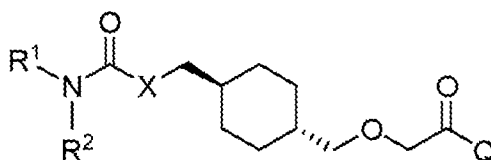
R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;

X es O o NR³;

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1H-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxiopropilamino, 1-carboxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIc) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIc)

en la que:

R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo,

3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

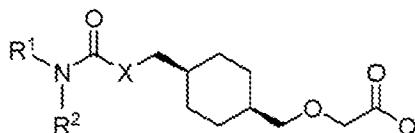
R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3 ;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIe) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIe)

en la que:

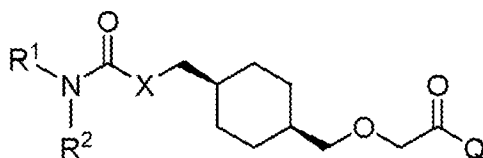
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo; en la que alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3 ;

R^3 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 ; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxi-etilamino, 1-carboxi-2-hidroxi-propilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIe) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIe)

en la que:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

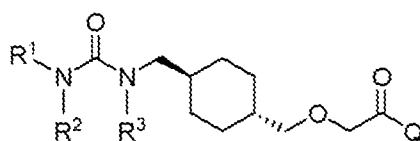
R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3 ;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIg) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIg)

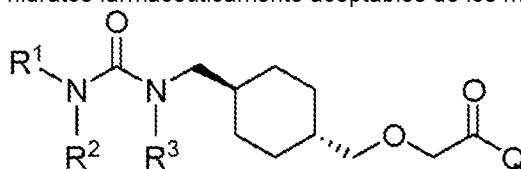
en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxi-etilamino, 1-carboxi-2-hidroxi-propilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIg) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIg)

en la que:

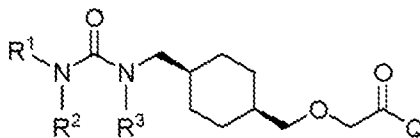
R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R³ se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H y carboximetilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIi) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIi)

en la que:

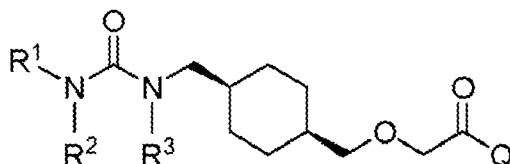
R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-

carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIi) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIi)

en la que:

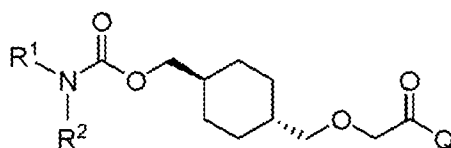
R¹ se selecciona de: difenilmtilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R³ se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H y carboximetilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIk) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



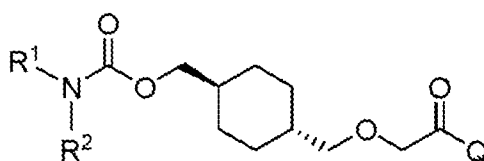
(XIIIk)

en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIIIk) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIIIk)

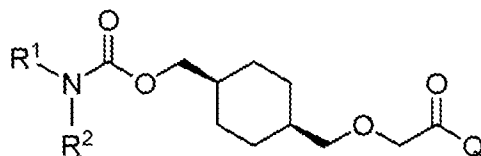
en la que:

R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H y carboximetilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (XIII_m) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



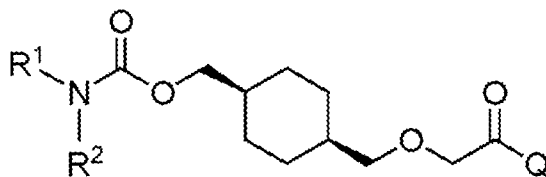
(XIII_m)

en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxi-etilamino, 1-carboxi-2-hidroxi-propilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etil-amino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los compuestos de fórmula (XIII_m) y sales, solvatos e hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIII_m)

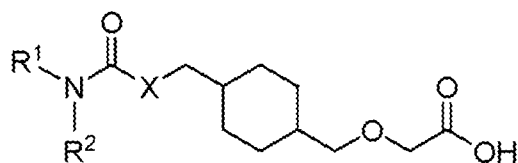
en la que:

R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H y carboximetilamino.

En el presente documento también se describen determinados derivados de amida seleccionados de compuestos de fórmula (I_a) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ia)

en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de: acilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarboxamida C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonamida C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, amino, arilo, carboalcoxi C₁-C₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂-C₈, dialquil C₂-C₈-carboxamida, dialquil C₂-C₈-sulfonamida, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro;

X es O o NR³; y

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de: acilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarboxamida C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonamida C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, amino, arilo, carboalcoxi C₁-C₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂-C₈, dialquil C₂-C₈-carboxamida, dialquil C₂-C₈-sulfonamida, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de: acilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarboxamida C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonamida C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, amino, arilo, carboalcoxi C₁-C₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂-C₈, dialquil C₂-C₈-carboxamida, dialquil C₂-C₈-sulfonamida, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro; y R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de: acilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarboxamida C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonamida C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, amino, arilo, carboalcoxi C₁-C₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂-C₈, dialquil C₂-C₈-carboxamida, dialquil C₂-C₈-sulfonamida, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro; y R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro.

En algunas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

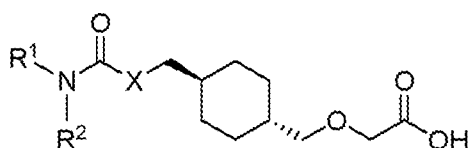
En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: H, alquilo C₁-C₆ y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido

con uno o dos sustituyentes seleccionados de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro; y R^2 se selecciona de: H, alquilo C_1-C_6 y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: metilo y flúor.

- 5 En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

- 15 En el presente documento también se describen compuestos de fórmula **(Ic)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

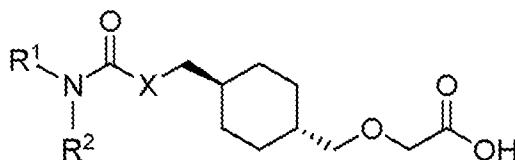


(Ic)

en la que:

- 20 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo; en la que alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y halógeno; X es O o NR^3 ; y R^3 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 .

- 25 En el presente documento también se describen compuestos de fórmula **(Ic)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

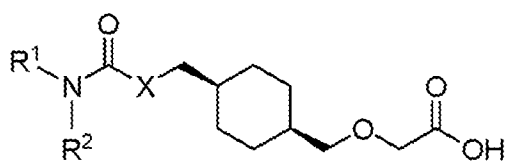


(Ic)

- 30 en la que:

- R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; X es O o NR^3 ; y R^3 se selecciona de H y metilo.

- 45 En el presente documento también se describen compuestos de fórmula **(Ie)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ie)

en la que:

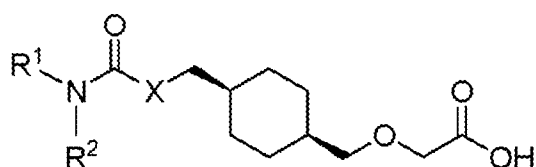
R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de:

alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;

X es O o NR³; y

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ie)

en la que:

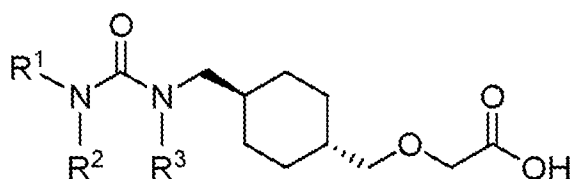
R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR³; y

R³ se selecciona de H y metilo.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Ig) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ig)

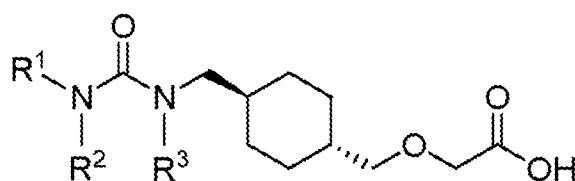
en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de:

alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Ig) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ig)

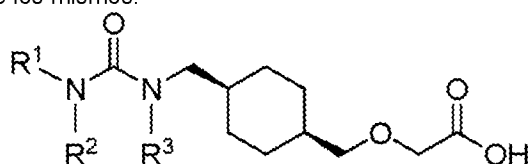
en la que:

R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2- fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-
 5 metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-
 cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo,
 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-
 10 metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-
 fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo,
 fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

R³ se selecciona de H y metilo.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (II) y sales, solvatos e hidratos
 15 farmacéuticamente aceptables de los mismos:

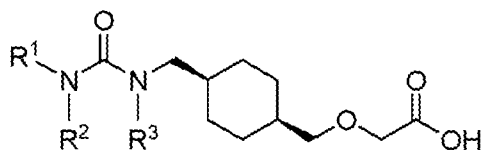


(II)

en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo
 20 C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de:
 alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y
 R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (II) y sales, solvatos e hidratos
 25 farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(II)

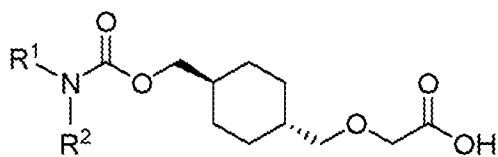
en la que:

R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2- fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-
 30 metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-
 cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo,
 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-
 35 metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-
 fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo,
 fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

R³ se selecciona de H y metilo.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Ik) y sales, solvatos e hidratos
 40 farmacéuticamente aceptables de los mismos:

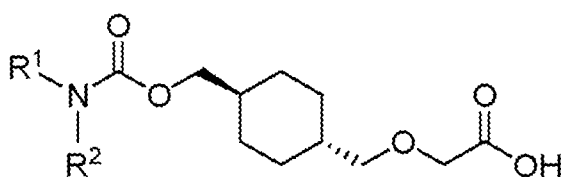


(Ik)

en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Ik) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



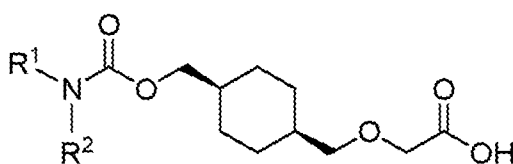
(Ik)

en la que:

R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

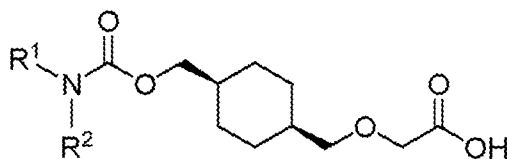


(Im)

en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; en la que alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Im)

en la que:

R¹ se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y

R² se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

En el presente documento también se describe cada combinación de uno o más compuestos seleccionados del grupo siguiente:

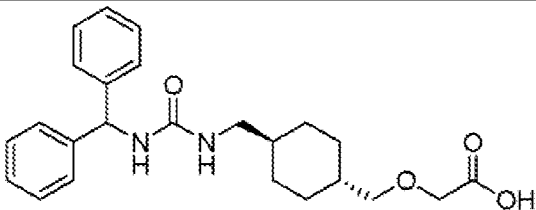
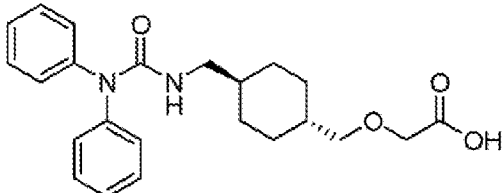
Ácido 2-((-4-((3-benzhidrilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
 Ácido 2-((-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-((difenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(3-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-((3-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3,3-di-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3,3-di-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(3-metoxifenol)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(4-metoxifenol)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((fenil-(*m*-tolil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-((difenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((fenil-(*p*-tolil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-(((3-cloro-5-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-((3-benzhidril-3-metilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((fenil-(piridin-3-il)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-(((4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((fenil-(piridin-2-il)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético;

Ácido 2-((-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 5 Ácido 2-((-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(p-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 10 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 15 Ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(m-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 20 Ácido 2-((-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((fenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((benzhidril)metil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 25 Ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 30 Ácido 2-((-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 Ácido 2-((-4-((benzhidril(propil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético; y
 35 Ácido 2-((-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

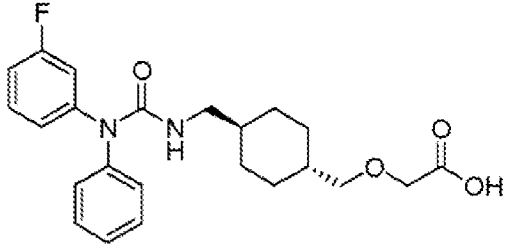
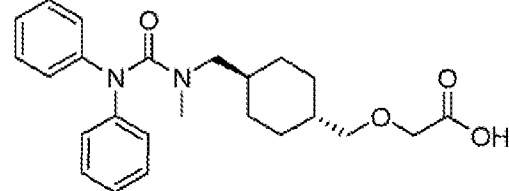
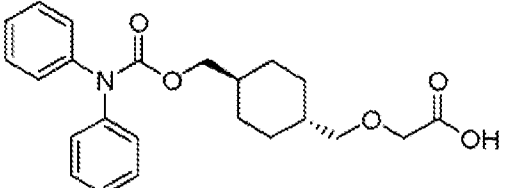
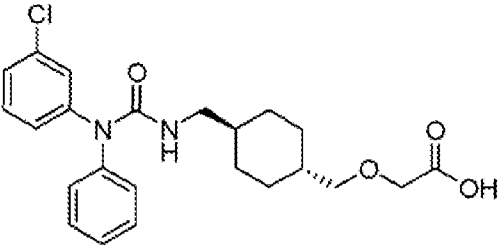
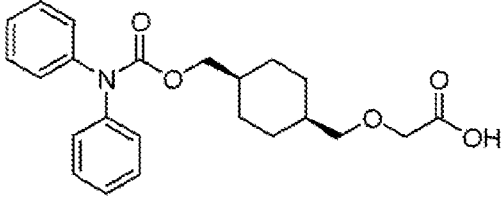
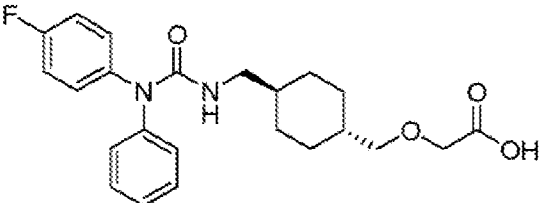
En el presente documento también se describe cada combinación de uno o más compuestos seleccionados del grupo siguiente mostrado en la TABLA A.

Obsérvese que los compuestos 1-21 y 23-100 son compuestos de referencia.

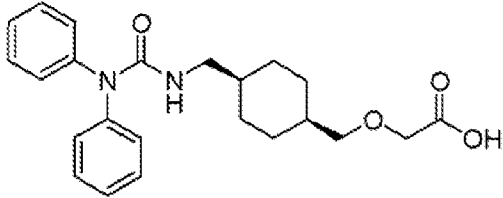
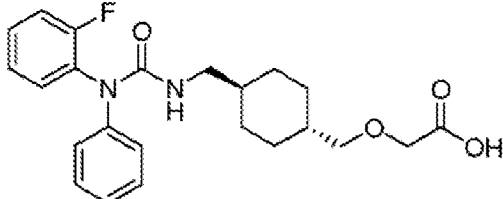
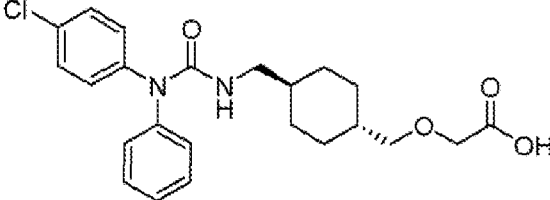
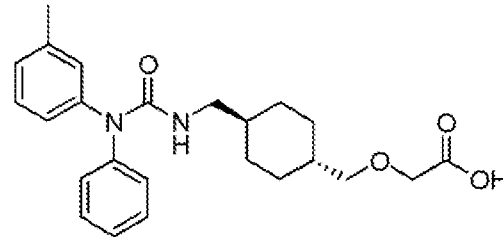
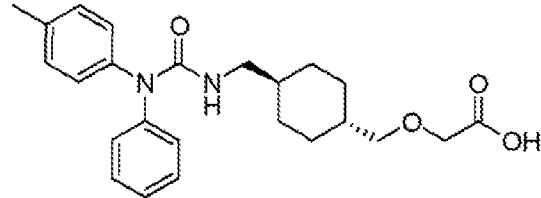
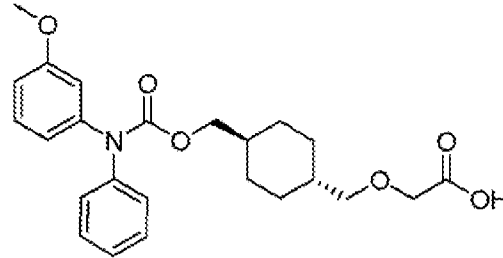
TABLA A

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
1		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-benzhidrilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
2		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético

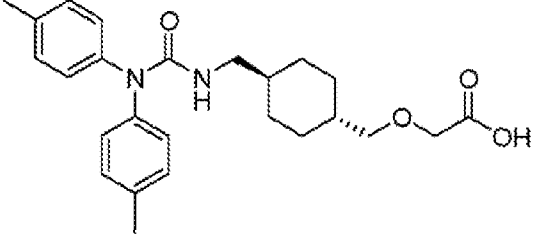
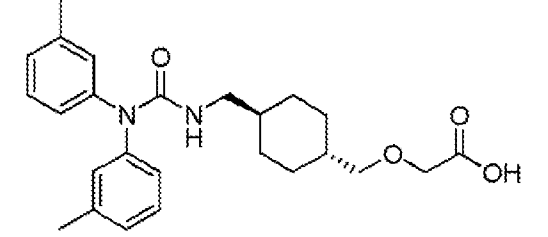
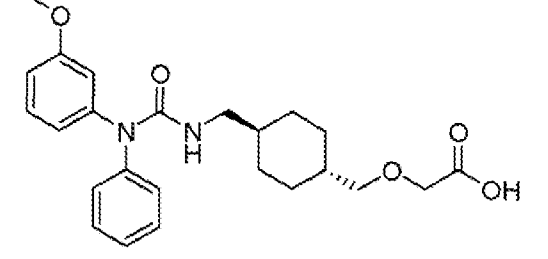
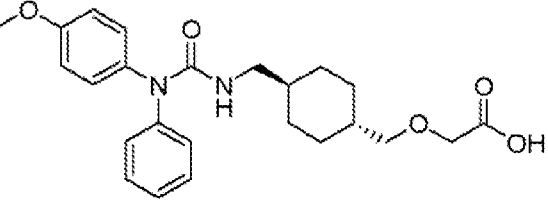
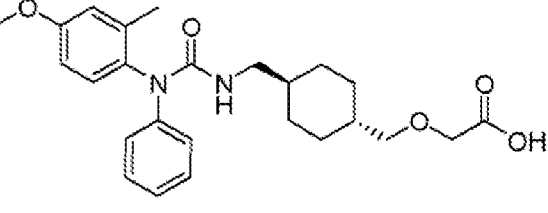
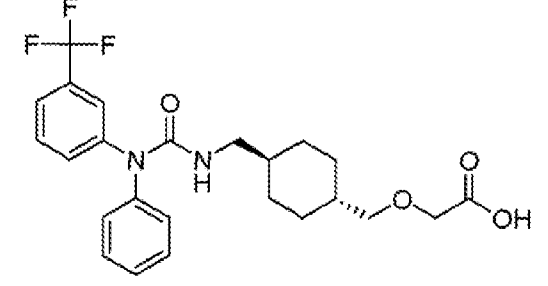
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
3		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
4		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
5		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
6		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
7		Ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
8		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético

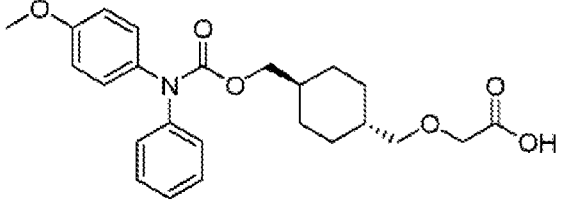
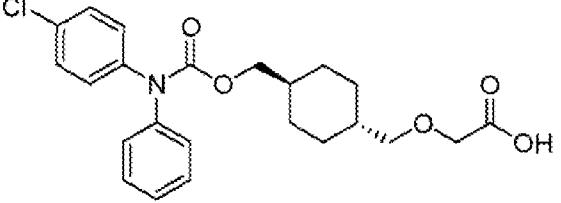
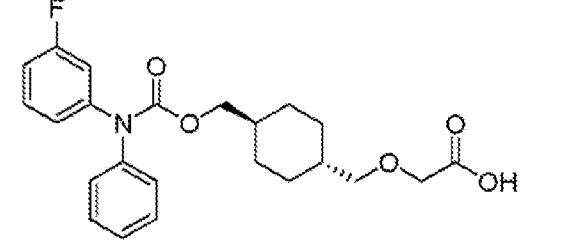
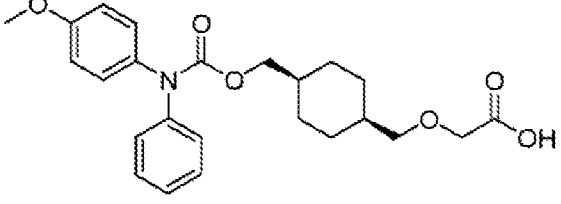
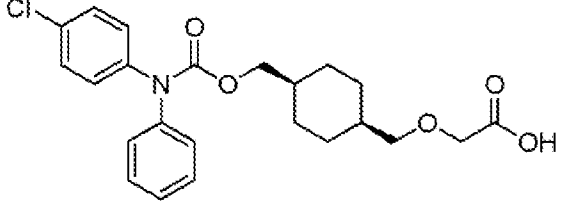
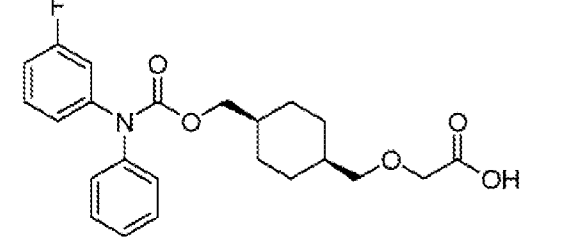
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
9		Ácido 2-(((1s,4s)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
10		Ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
11		Ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
12		Ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-fenil-3- <i>m</i> -tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
13		Ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-fenil-3- <i>p</i> -tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
14		Ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

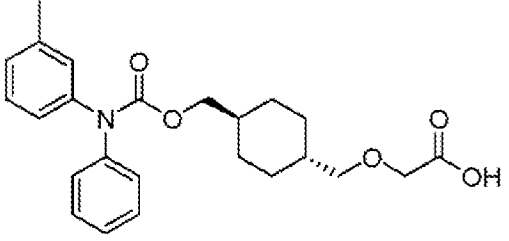
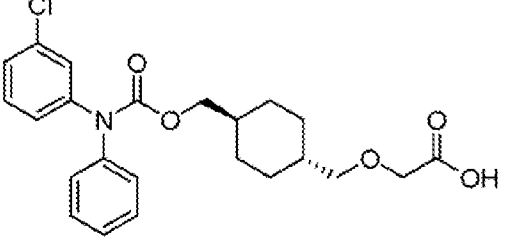
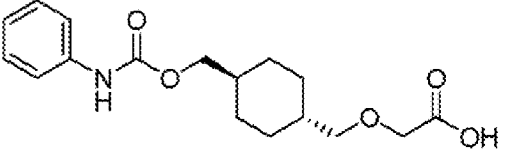
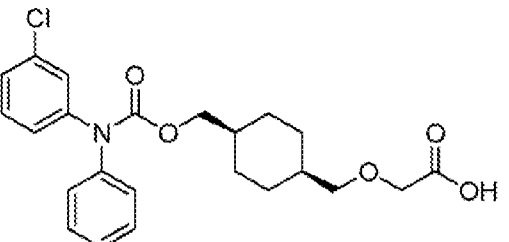
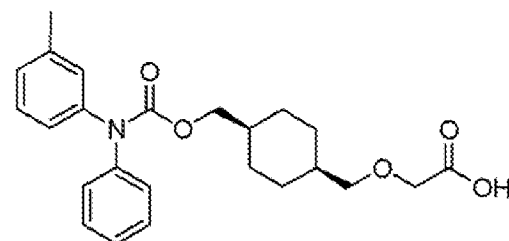
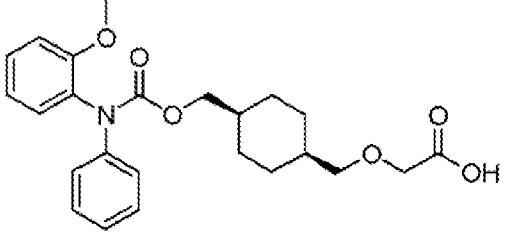
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
15		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-di- <i>p</i> -tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
16		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-di- <i>m</i> -tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
17		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
18		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
19		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
20		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético

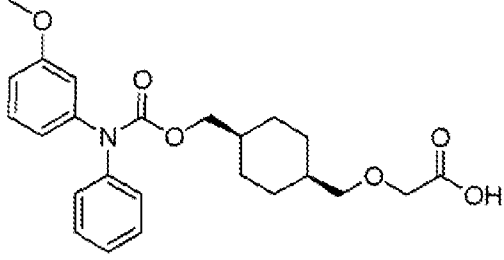
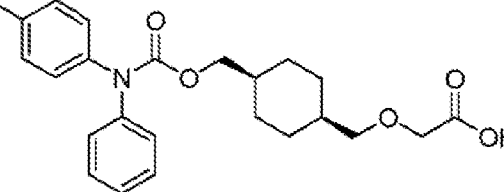
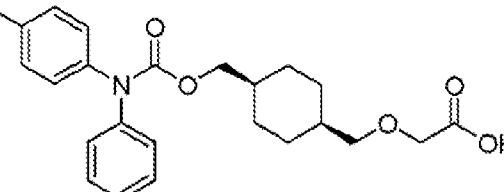
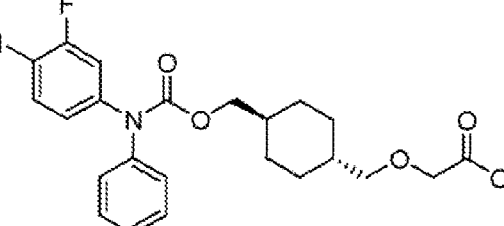
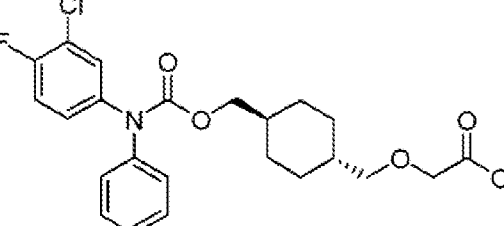
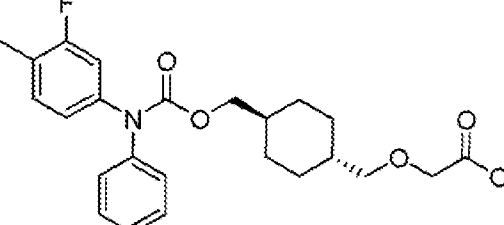
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
21		Ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
22		Ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
23		Ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
24		Ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
25		Ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
26		Ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

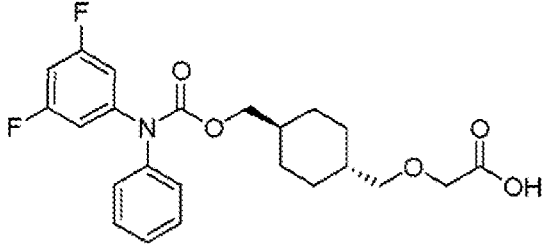
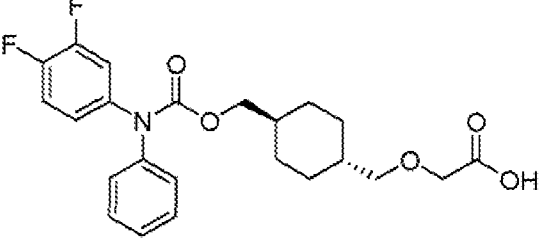
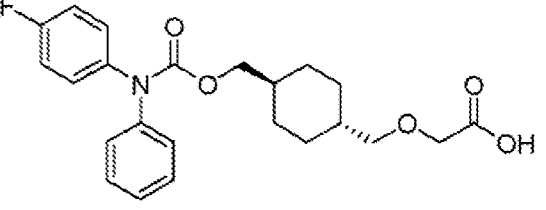
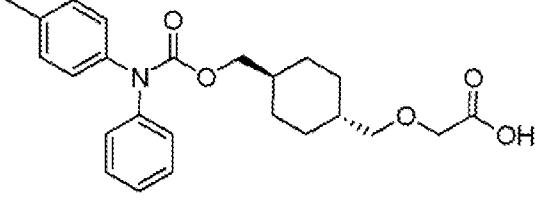
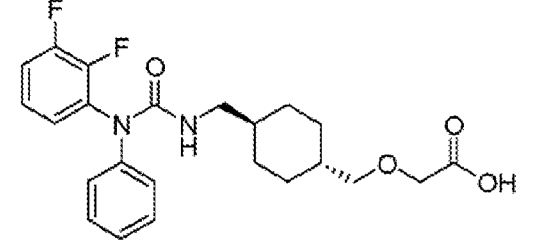
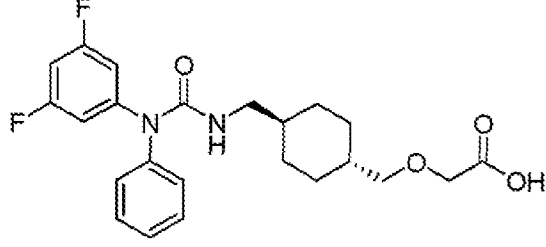
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
27		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenil(m-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
28		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
29		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
30		Ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
31		Ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((fenil(m-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
32		Ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((2-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

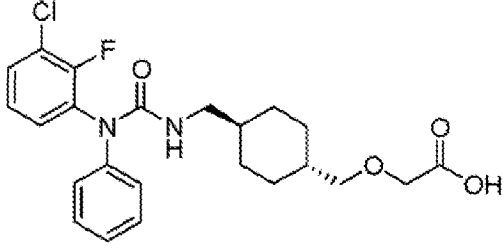
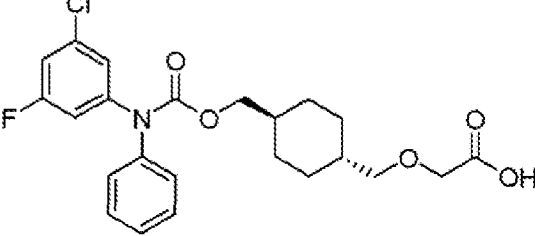
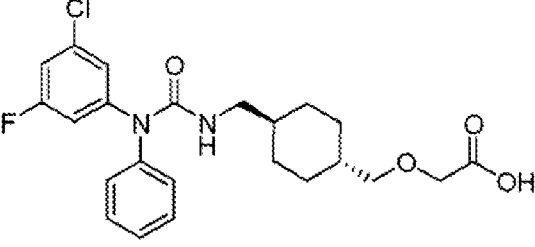
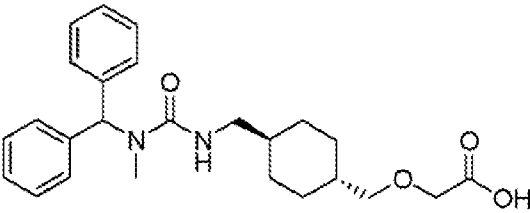
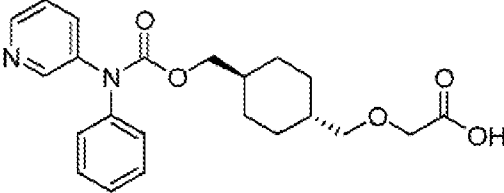
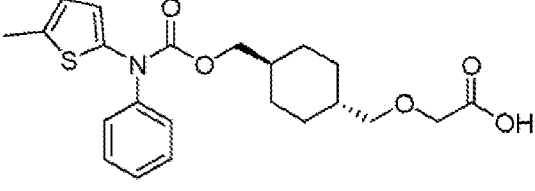
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
33		Ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
34		Ácido 2-(((1s,4s)-4-((fenil(p-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
35		Ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
36		Ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
37		Ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
38		Ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

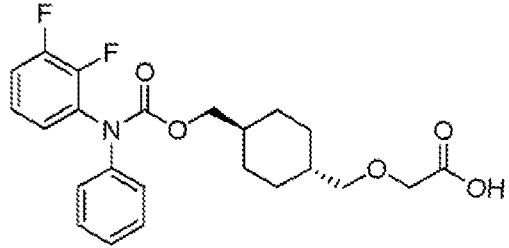
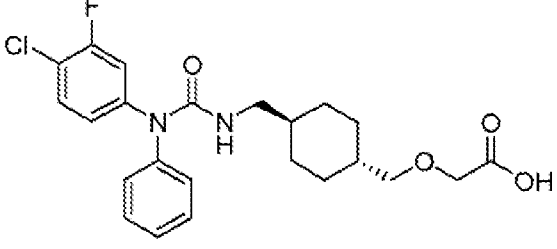
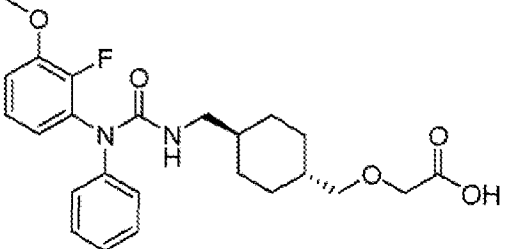
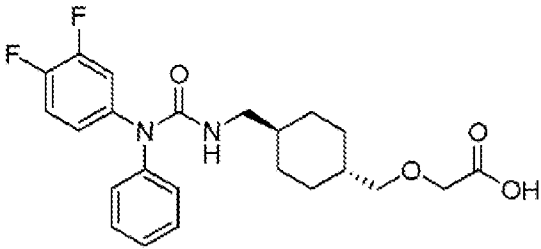
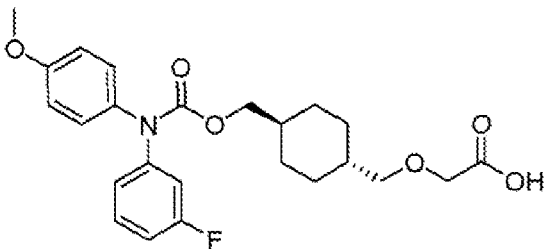
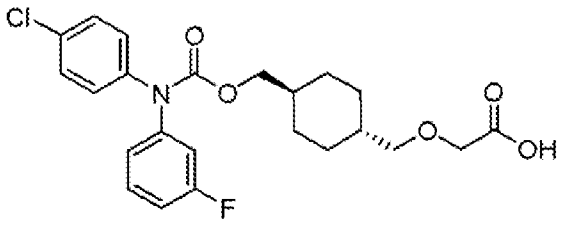
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
39		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
40		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
41		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
42		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenil(p-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
43		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
44		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético

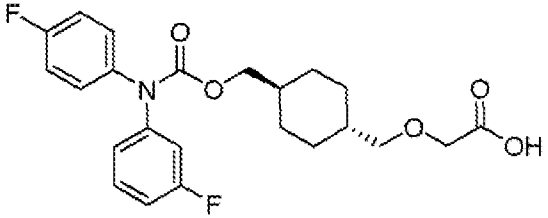
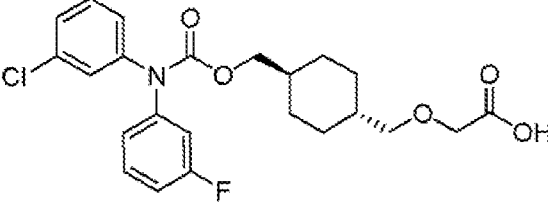
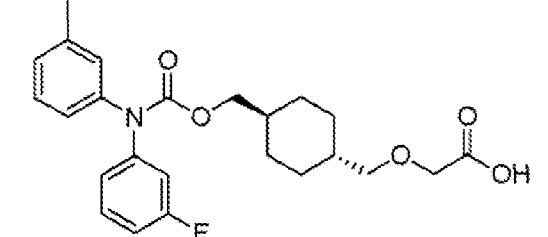
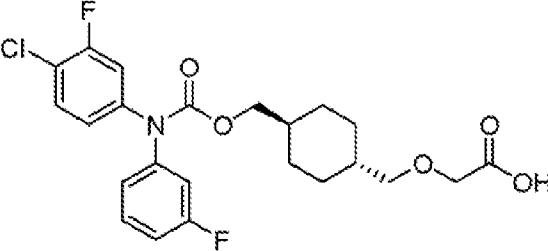
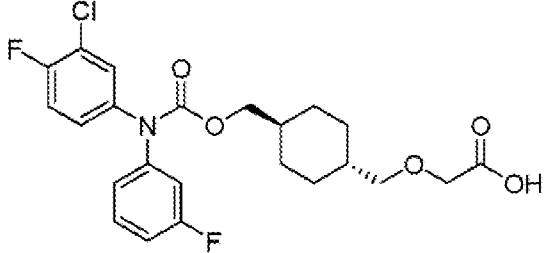
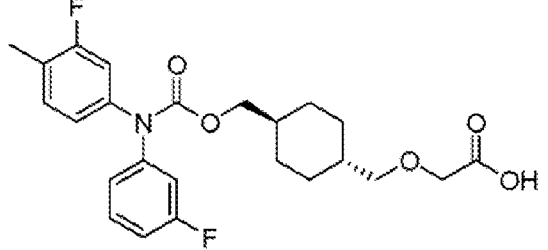
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
45		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
46		Ácido 2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-cloro-5-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
47		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
48		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-benzhidril-3-metilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
49		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenil(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
50		Ácido 2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

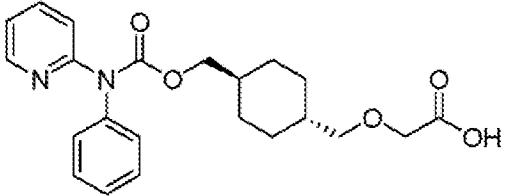
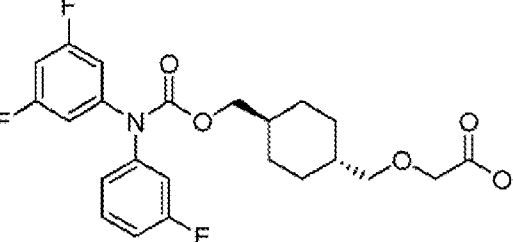
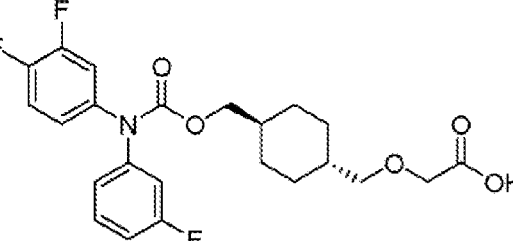
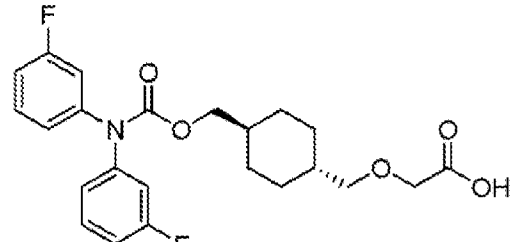
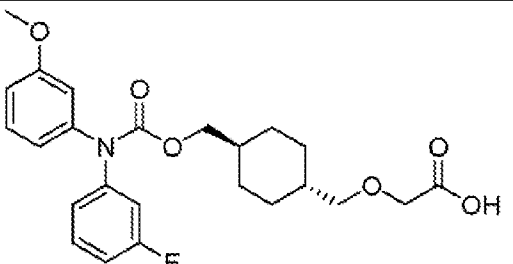
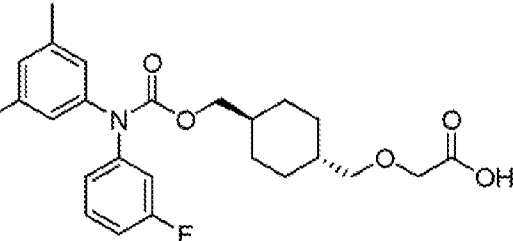
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
51		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
52		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
53		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
54		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
55		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
56		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

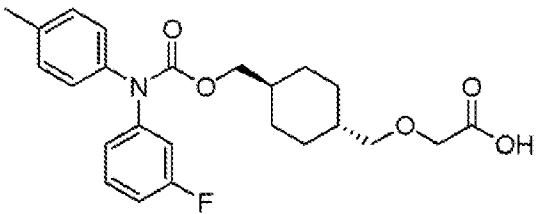
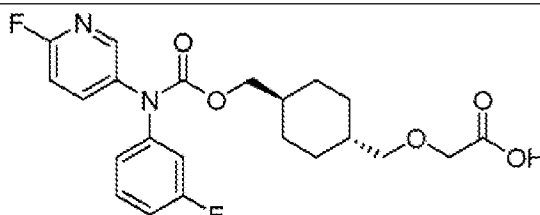
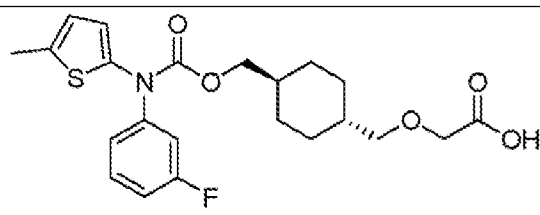
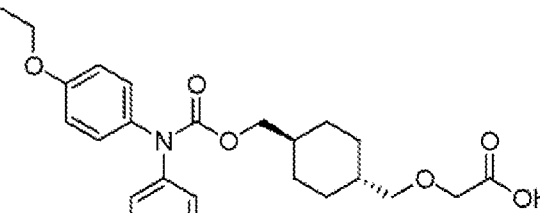
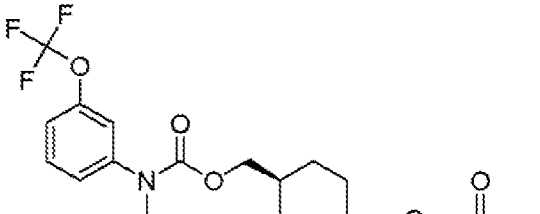
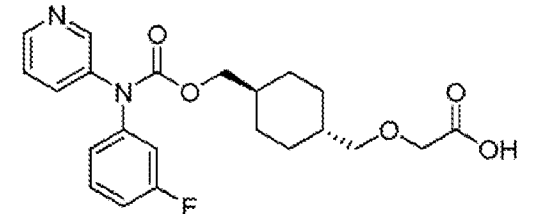
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
57		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
58		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
59		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(<i>m</i> -tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
60		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
61		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
62		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

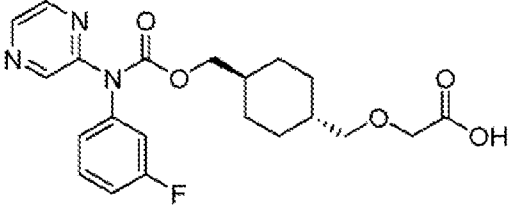
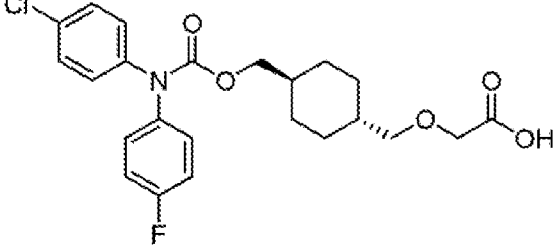
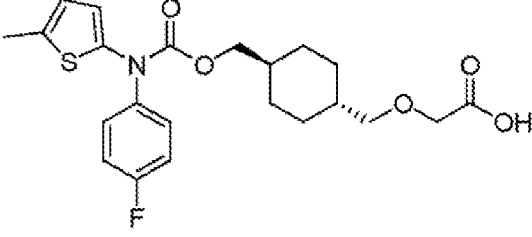
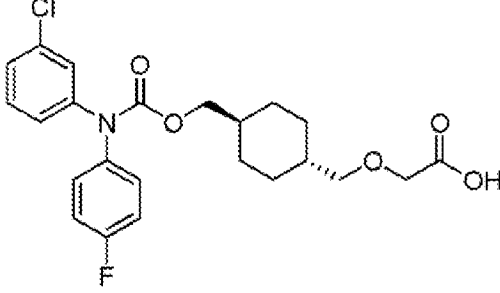
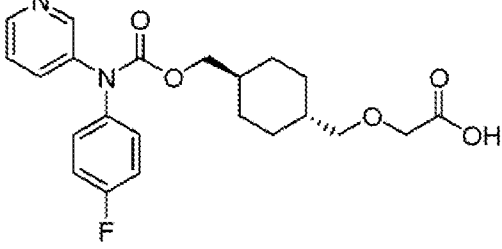
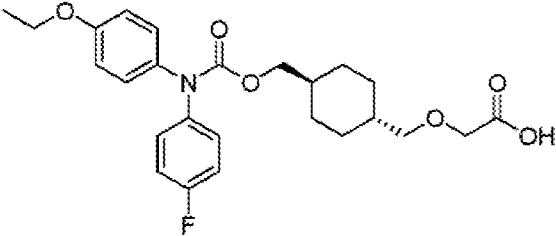
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
63		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
64		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
65		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
66		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
67		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
68		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

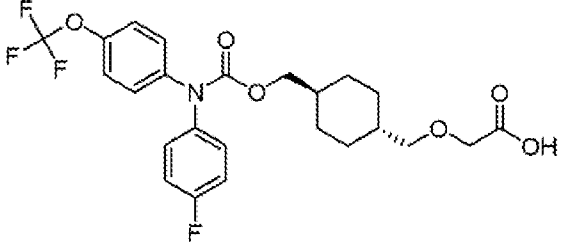
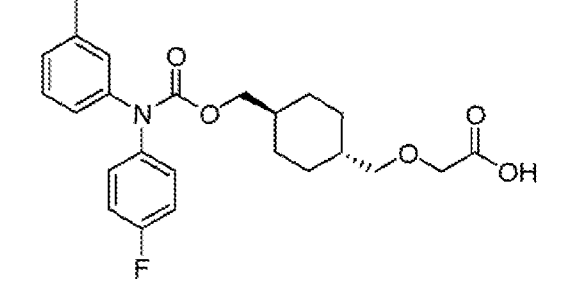
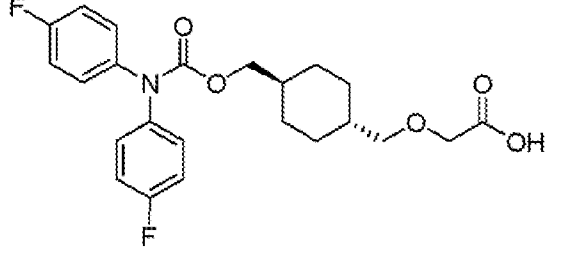
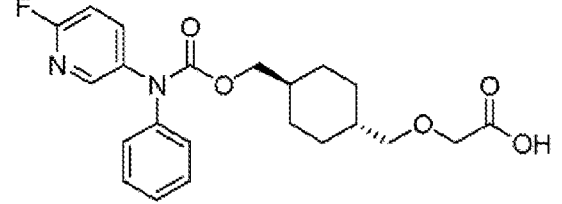
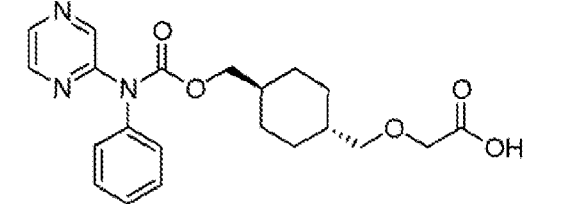
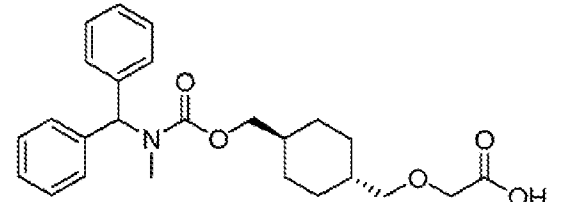
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
69		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(<i>p</i> -tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
70		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
71		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
72		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
73		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
74		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

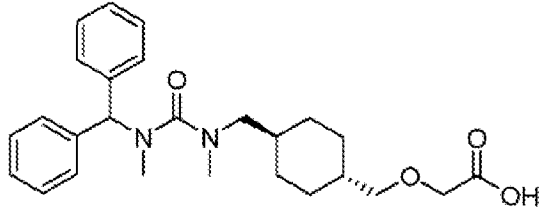
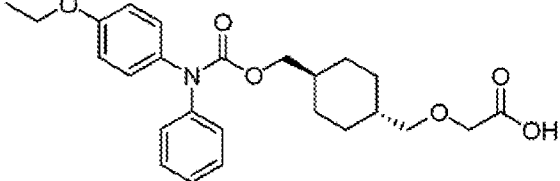
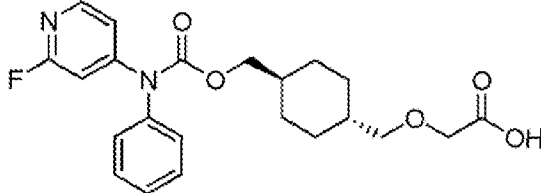
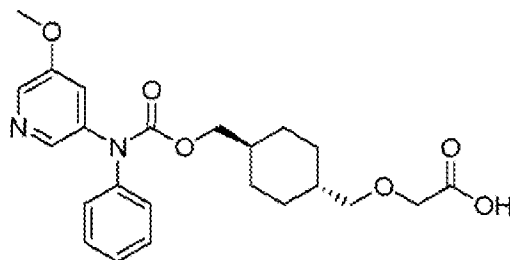
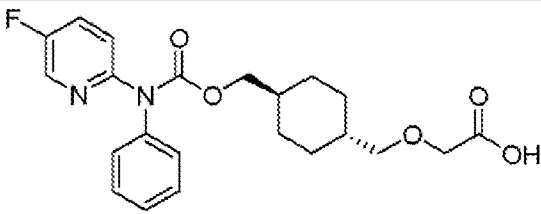
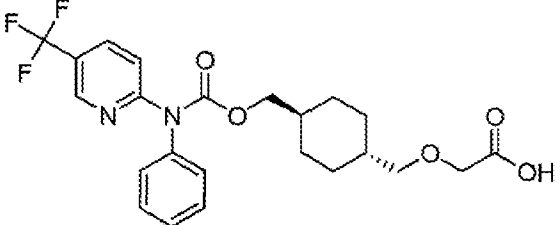
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
75		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
76		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
77		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
78		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
79		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
80		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

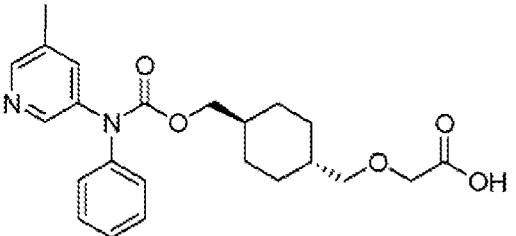
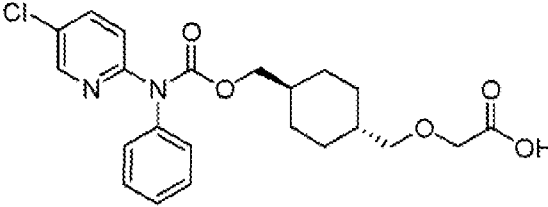
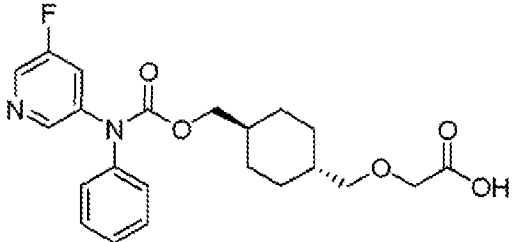
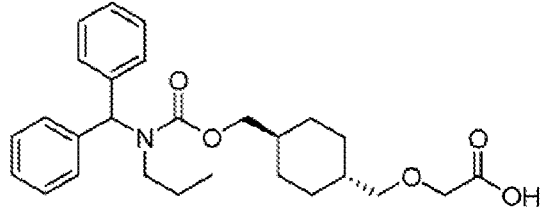
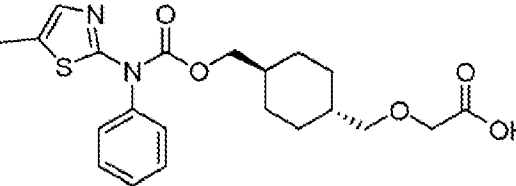
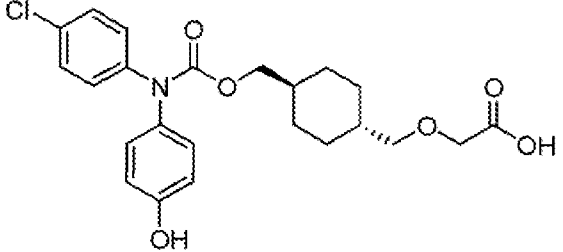
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
81		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
82		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorofenil)(<i>m</i> -tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
83		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
84		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
85		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
86		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((benzhidril(metil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

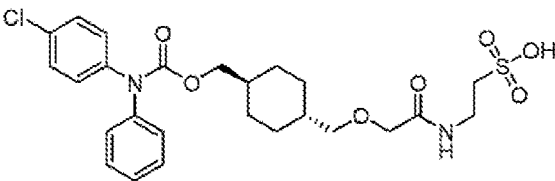
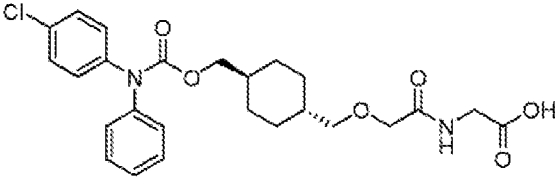
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
87		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético
88		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético
89		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético
90		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético
91		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético
92		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
93		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
94		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
95		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
96		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((benzhidril(propil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
97		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metilthiazol-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético
98		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(4-hidroxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
99		Ácido 2-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)etanosulfónico
100		Ácido 2-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acético

Adicionalmente, los compuestos individuales y los géneros químicos descritos en el presente documento, por ejemplo los compuestos que se encuentran en la TABLA A, incluyendo los diaestereoisómeros y enantiómeros de los mismos, abarcan todos los solvatos y, particularmente, hidratos de los mismos. Adicionalmente, los mesoisómeros de compuestos individuales y los géneros químicos descritos en el presente documento, por ejemplo, los compuestos que se encuentran en la TABLA A abarcan todos los solvatos y, particularmente, hidratos de los mismos. Los compuestos de la fórmula (Ia) descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la literatura publicados relevantes que usan los expertos en la técnica. Reactivos y procedimientos de ejemplo de estas reacciones aparecen a continuación en el presente documento en los ejemplos de trabajo.

En el presente documento también se describe cada combinación de una o más sales de referencia seleccionadas del grupo siguiente y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato magnésico;
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato potásico; y
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato cálcico.

Se entiende que la presente divulgación abarca cada diastereoisómero, cada enantiómero y mezclas de los mismos de cada compuesto y fórmulas genéricas divulgados en el presente documento como si se divulgara cada una de forma individual con la designación estereoquímica específica para cada carbono quiral. La separación de los isómeros individuales (tal como mediante HPLC quiral, recristalización de mezclas diaestereoisoméricas y similares) o síntesis selectiva (tal como mediante síntesis enantiomérica selectiva y similares) de los isómeros individuales se lleva a cabo mediante la aplicación de varios métodos bien conocidos para los expertos en la técnica.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE PROFILAXIS Y/O TRATAMIENTO

Además de los usos beneficiosos anteriores para los moduladores de la actividad del receptor de PGI₂ divulgados en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos adicionales, y en la mejora de los síntomas de los mismos. Sin limitaciones, estos incluyen los siguientes:

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) tiene una patobiología multifactorial. Vasoconstricción, remodelado de la pared de los vasos pulmonares y trombosis contribuyen a un incremento de la resistencia vascular pulmonar en la HAP (Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-245.)

Los compuestos desvelados en el presente documento son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y síntomas de la misma. Se entenderá que la HAP abarca las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (OMS): HAP idiopática (HAP), HAP familiar (HAPF), HAP asociada a otras afecciones (HAPAA) tales como HAP asociada a enfermedad vascular del colágeno, HAP asociada a derivaciones sistémicas-pulmonares congénitas, HAP

asociada a hipertensión portal, HAP asociada a infección por VIH, HAP asociada a fármacos o toxinas, o HAP asociada a otros, y HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa.

La HAP idiopática hace referencia a la HAP de causa indeterminada.

LA HAP familiar hace referencia a la HAP para la cual se sospecha o se ha documentado transmisión hereditaria,

La HAP asociada a la enfermedad vascular del colágeno debe entenderse que abarca la HAP asociada a esclerodermia, HAP asociada a síndrome de CREST (calcinosis cutáneas, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), HAP asociada a lupus eritematoso sistémico (LES), HAP asociada a artritis reumatoide, HAP asociada a arteritis de Takayau, HAP asociada a polimiositis y HAP asociada a dermatomiositis.

Se entenderá que la HAP asociada a derivaciones sistémicas-pulmonares congénitas abarca HAP asociada a defecto del tabique auricular (DTA), HAP asociada a defecto del tabique ventricular (DTV) y HAP asociada a conducto arterial persistente.

Se entenderá que la HAP asociada a fármacos o toxinas abarcará HAP asociada a la ingestión de aminorex, HAP asociada a la ingestión de un compuesto de fenfluramina (*p. ej.*, HAP asociada a la ingestión de fenfluramina o HAP asociada a la ingestión de dexfenfluramina), HAP asociada a la ingestión determinados aceites tóxicos (*p. ej.*, HAP asociada a la ingestión de aceite de colza), HAP asociada a la ingestión alcaloides de pirrolizidina (*p. ej.*, HAP asociada a la ingestión de té rooibos) y HAP asociada a la ingestión de monocrotalina.

Se entenderá que la HAP asociada a otros abarca HAP asociada a un trastorno tiroideo, HAP asociada a una enfermedad de almacenamiento del glucógeno, HAP asociada a la enfermedad de Gaucher, HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria, HAP asociada a una hemoglobinopatía, HAP asociada a un trastorno mieloproliferativo y HAP asociada a esplenectomía.

Se entenderá que la HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa abarca HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

(Véase, por ejemplo, Simonneau et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:5S-12S; McGoon et al., Chest, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2:369-399; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Taichman et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:1-22.)

Las pruebas de la asociación entre la HAP y la esclerodermia y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Badesch *et al.* (Badesch et al., Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434). Las pruebas de la asociación entre la HAP y las enfermedades vasculares del colágeno, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjogren y el síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Humbert et al. (Eur. Respir. J., 1999, 13:1351-1356). Las pruebas de la asociación entre la HAP y el síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Miwa et al. (Int. Heart J., 2007, 48:417-422). Las pruebas de la asociación entre la HAP y el LES y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Robbins et al. (Chest, 2000, 117:14-18). Las pruebas de la asociación entre la HAP y la infección por VIH y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Aguilar et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162:1846-1850). Las pruebas de la asociación entre la HAP y los defectos cardíacos congénitos (incluyendo DTA, DTV y el conducto arterial persistente) y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Rosenzweig et al. (Circulation, 1999, 99:1858-1865). Las pruebas entre la asociación de la HAP y fenfluramina y dexfenfluramina, anorexígenos, se proporcionan en Archer et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158:1061-1067). Las pruebas entre la asociación de la HAP y la telangiectasia hemorrágica hereditaria se proporcionan en McGoon et al. (Chest, 2004, 126:14-34). Las pruebas entre la asociación de la HAP y la esplenectomía se proporcionan en Hoeper et al. (Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509). Las pruebas de la asociación entre la HAP y la hipertensión portal y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Hoeper et al. (Eur. Respir. J., 2005, 25:502-508).

Los síntomas de HAP incluyen disnea, angina, síncope y edema (McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431). Los compuestos desvelados en el presente documento son útiles en el tratamiento de los síntomas de HAP.

2. Terapias antiplaquetarias (afecciones relacionadas con la agregación plaquetaria)

Los agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) se prescriben para diversas afecciones. Por ejemplo, en la enfermedad de las arterias coronarias se usa para ayudar a prevenir el infarto de miocardio o el ictus en pacientes que están en riesgo de desarrollar coágulos de sangre obstructivos (*p. ej.*, trombosis coronaria).

En un infarto de miocardio ("IM" o "ataque cardíaco"), el músculo cardíaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno como resultado de un bloqueo de los vasos sanguíneos coronarios. So se toman durante un ataque o inmediatamente

después (preferentemente en los 30 minutos posteriores), los antiplaquetarios pueden reducir el daño en el corazón.

Un ataque isquémico transitorio ("TIA" o "miniictus") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido a una disminución del flujo de sangre a través de las arterias, habitualmente a causa de un coágulo de sangre que está obstruyendo. Se ha descubierto que los fármacos antiplaquetarios son eficaces en la prevención de los AIT.

La angina es un dolor, presión o molestia en el pecho temporal y a menudo recurrente causado por un inadecuado flujo de sangre rica en oxígeno (isquemia) en algunas partes del corazón. En pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de infarto de miocardio.

El ictus es un acontecimiento en el que el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, habitualmente a causa del bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo de sangre. En pacientes de alto riesgo, se ha descubierto que la ingesta de antiplaquetarios con regularidad previene la formación de coágulos de sangre que producen un primero o un segundo ictus.

La angioplastia es una técnica con catéter que se usa para abrir las arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Se coloquen o no endoprótesis vasculares inmediatamente después de este procedimiento para mantener las arterias abiertas, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formar coágulos de sangre adicionales tras el o los procedimientos.

La cirugía de derivación coronaria es un procedimiento quirúrgico en el que se extrae una arteria o vena de otro sitio del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada de modo que se redirige la sangre alrededor del bloqueo y a través del nuevo vaso que se ha unido. Tras el procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos de sangre secundarios.

La fibrilación auricular es el tipo más habitual de frecuencia cardíaca irregular sostenida (arritmia). La fibrilación auricular afecta a aproximadamente dos millones de americanos todos los años. En la fibrilación auricular, las aurículas (las cámaras superiores del corazón) desencadenan rápidamente señales eléctricas que hacen que tiemblen en lugar de contraerse con normalidad. El resultado es un latido cardíaco anormalmente rápido y altamente irregular. Cuando se administra tras un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos que se forman en el corazón y viajan al cerebro (embolia).

Existen pruebas de que un agonista del receptor de PGI₂ inhibirá la agregación plaquetaria y, por tanto, es un potencial tratamiento como terapia antiplaquetaria (véase, por ejemplo, Moncada et al., *Lancet*, 1977, 1:18-20). Se ha demostrado que una deficiencia genética del receptor de PGI₂ en ratones conduce a una mayor propensión a la trombosis (Murata et al., *Nature*, 1997, 388:678-682).

Los agonistas del receptor de PGI₂ se pueden usar para tratar, por ejemplo, la claudicación o la enfermedad de arterias periféricas, así como complicaciones cardiovasculares, trombosis arterial, aterosclerosis, vasoconstricción causada por serotonina, lesión por isquemia-reperfusión y reestenosis de las arterias tras una angioplastia o la colocación de endoprótesis vascular. (Véase, por ejemplo, Fetalvero et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007, 82:109-118; Arehart et al., *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Davi et al., *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357:2482-2494; Fetalvero et al., *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2006, 290:H1337-H1346; Murata et al., *Nature*, 1997, 388:678-682; Wang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103:14507-14512; Xiao et al., *Circulation*, 2001, 104:2210-2215; McCormick et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 2007, 35:910-911; Arehart et al., *Circ. Res.*, 2008, Mar 6 publicación electrónica previa a la impresión.)

Los agonistas del receptor de PGI₂ también se pueden usar solos o en combinación con terapia trombolítica, por ejemplo el activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA) para proporcionar cardioprotección tras IM o disfunción miocárdica postisquémica o protección frente a la lesión isquémica durante la intervención coronaria percutánea y similares, incluyendo las complicaciones resultantes de los mismos. Los agonistas del receptor de PGI₂ también se pueden usar en terapias antiplaquetarias en combinación con, por ejemplo, alfa-tocoferol (vitamina E), equistatina (una desintegrina) o, en estados de hipercoagulabilidad, heparina. (Véase, por ejemplo, Chan., *J. Nutr.*, 1998, 128:1593-1596; Mardla et al., *Platelets*, 2004, 15:319-324; Bemabei et al., *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, 59:149-153; Gainza et al., *J. Nephrol.*, 2006, 19:648-655.)

Los agonistas del receptor de PGI₂ divulgados en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación en pacientes que necesiten terapia antiplaquetaria a través del antagonismo de los productos vasoconstrictores de las plaquetas en agregación en, por ejemplo, entre otras, las indicaciones descritas en lo que antecede. De acuerdo con lo anterior, en el presente documento también se describen métodos para reducir la agregación plaquetaria en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para tratar la enfermedad de las arterias coronarias, el infarto de miocardio, el ataque isquémico transitorio, la angina, el ictus, la fibrilación auricular o un síntoma de cualquiera de los anteriores en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento.

En el presente documento también se describen métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un paciente sometido a angioplastia o a derivación coronaria o en un paciente que padece fibrilación auricular, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento en un momento en el que existe dicho riesgo.

3. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad completa que se caracteriza por inflamación, acumulación de lípidos, muerte celular y fibrosis. Es la principal causa de mortalidad en muchos países, incluyendo Estados Unidos. Deberá entenderse que aterosclerosis, como se usa el término en el presente documento, abarca trastornos de arterias de tamaño medio y grande que tienen como resultado la acumulación progresiva en el interior de la íntima de células de músculo liso y lípidos.

Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede conferir protección frente a la aterosclerosis, tal como frente a la aterotrombosis (Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries et al., Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan et al., Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 publicación electrónica previa a la impresión).

Se ha demostrado que la señalización defectuosa del receptor de PGI2 parece acelerar la aterotrombosis en seres humanos, es decir, que un agonista del receptor de PGI2 puede conferir protección frente a la aterotrombosis en seres humanos (Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 publicación electrónica previa a la impresión).

Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento de la aterosclerosis y el tratamiento de los síntomas de la misma. De acuerdo con lo anterior, en el presente documento también se describen métodos para tratar la aterosclerosis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para tratar un síntoma de aterosclerosis en un paciente que necesite el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento.

4. Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias mediado por linfocitos que se caracteriza por eosinofilia, incremento de la producción de moco por las células caliciformes y un remodelado estructural de la pared de las vías aéreas. La prevalencia del asma ha aumentado espectacularmente en todo el mundo en las últimas décadas. Se ha demostrado que la deficiencia genética del receptor de OGI2 en ratones aumenta la inflamación alérgica de las vías aéreas (Takahashi et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede suprimir no solo el desarrollo de asma cuando se administra durante la fase de sensibilización sino también las características principales del asma experimental cuando se administra durante la fase de exposición (Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Nagao et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320), al menos en parte a través de la marcada interferencia con la función de las células dendríticas presentadoras de antígenos dentro de las vías respiratorias (Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178:702-710; Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 3:865-878). Estas células son cruciales tanto para las fases de inicio como de mantenimiento del asma alérgica, ya que la depleción de las células dendríticas de las vías respiratorias durante la exposición secundaria en ratones sensibilizados anuló todos los rasgos característicos del asma, un efecto que podría restablecerse por completo mediante la transferencia adoptiva de células dendríticas silvestres (van Rijt et al., J. Exp. Med., 2005, 201:981-991). También se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento del asma y el tratamiento de los síntomas de la misma. De acuerdo con lo anterior, en el presente documento también se describen métodos para tratar el asma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento. En realizaciones adicionales se proporcionan métodos para tratar un síntoma asma en un paciente que necesite el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento.

5. Patologías relacionadas con la diabetes

Aunque la hiperglucemia es la principal causa de muerte para la patogenia de las complicaciones diabéticas, tales como neuropatía periférica diabética (NPD), nefropatía diabética (ND) y retinopatía diabética (RD), también se ha indicado que la vasoconstricción y la agregación plaquetaria en los pacientes diabéticos desempeñan un papel en la progresión de la enfermedad (Cameron et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614). Los agonistas del receptor de PGI2 estimulan la vasodilatación e inhiben la agregación plaquetaria. La mejora del flujo

sanguíneo microvasculares puede suponer un beneficio en las complicaciones diabéticas (Cameron, *Diabetologia*, 2001,44:1973-1988).

Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede prevenir e invertir las anomalías de la conducción de los nervios periféricos sensoriales y periféricos en ratas diabéticas por estreptozocina (Cotter et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1993, 347:534-540). Otras pruebas de los efectos beneficiosos de un agonista del receptor de PGI₂ en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética se proporcionan en Hotta et al. (*Diabetes*, 1996,45:361-366), Ueno et al. (*Jpn. J. Pharmacol.*, 1996, 70:177-182), Ueno et al. (*Life Sci.*, 1996, 59:PL105-PL110), Hotta et al. (*Prostaglandins*, 1995,49:339-349), Shindo et al. (*Prostaglandins*, 1991,41:85-96), Okuda et al. (*Prostaglandins*, 1996, 52:375-384), y Koike et al. (*FASEB J.*, 2003, 17:779-781). Pruebas de los efectos beneficiosos de un agonista del receptor de PGI₂ en el tratamiento de la nefropatía diabética se proporcionan en Owada et al. (*Nephron*, 2002, 92:788-796) y Yamashita et al. (*Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2002, 57:149-161). Pruebas de los efectos beneficiosos de un agonista del receptor de PGI₂ en el tratamiento de la retinopatía diabética se proporcionan en Yamagishi et al. (*Mol. Med.*, 2002, 8:546-550), Burnette et al. (*Exp. Eye Res.*, 2006, 83:1359-1365), y Hotta et al. (*Diabetes*, 1996, 45:361-366). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede reducir los niveles incrementados del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en pacientes diabéticos, lo que implica que un agonista del receptor de PGI₂ puede contribuir a la prevención de la progresión en las complicaciones diabéticas (Fujiwara et al., *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2004, 112:390-394).

6. Glaucoma

Las pruebas de que la administración tópica de un agonista del receptor de PGI₂ puede dar lugar a una disminución de la presión intraocular (PIO) en conejos y perros y, de este modo, tener efectos beneficiosos en el tratamiento del glaucoma se proporcionan en Hoyng et al. (*Hoyng et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1987, 28:470-476).

7. Hipertensión

Se ha demostrado que los agonistas del receptor de PGI₂ tienen actividad para la regulación del tono vascular, la vasodilatación y la mejora de la hipertensión pulmonar (véase, por ejemplo, Strauss et al., *Clin Chest Med*, 2007, 28:127-142; Driscoll et al., *Expert Opin. Pharmacother.*, 2008, 9:65-81). Pruebas de los efectos beneficiosos de un agonista del receptor de PGI₂ en el tratamiento de hipertensión se proporcionan en Yamada et al. (*Peptides*, 2008, 29:412-418). Las pruebas de que un agonista del receptor de PGI₂ puede proteger contra la isquemia cerebral se proporcionan en Dogan et al. (*Gen. Pharmacol.*, 1996, 27:1163-1166) y Fang et al. (*J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2006, 26:491-501).

8. Terapias antiinflamación

Los agentes antiinflamatorios se prescriben para diversas afecciones. Por ejemplo, en una enfermedad inflamatoria se usan para interferir y reducir un problema subyacente. Existen pruebas de que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la inflamación y, por tanto, ser un potencial tratamiento como terapia antiinflamatoria. Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas (interleuquina-12 (IL-12), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 α , IL-6, la proteína 1-alfa inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α), la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1)) y la función estimuladora de linfocitos T de las células dendríticas (Jozefowski et al., *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 865-878; Zhou et al., *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710; Nagao et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, 29:314-320; Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-472). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β IL-6, factor estimulante de granulocitos macrófagos (GM-CSF)) por los macrófagos (Raychaudhuri et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:33344-33348; Czeslick et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 2003, 33:1013-1017; Di Renzo et al., *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005, 73:405-410; Shinomiya et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2001,61:1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) por las células dendríticas (Jozefowski et al., *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 865-878; Zhou et al., *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) por los macrófagos (Shinomiya et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2001,61:1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir una quimiotaxis inducida por quimioquinas (CCL 17) de los leucocitos (linfáticos T Th2 CD4+) (Jaffar et al., *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede conferir protección frente a la aterosclerosis, tal como frente a la aterotrombosis (Arehart et al., *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Stitham et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007:82-95-108; Fries et al., *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005, :445-451; Egan et al., *Science*, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 114:784-794; Arehart et al., *Circ. Res.*, 2008, Mar 6 publicación electrónica previa a la impresión). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede atenuar el asma (Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464472; Jaffar et al., *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203; Nagao et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2003, 29:314-320). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede disminuir la producción de TNF- α en pacientes con diabetes de tipo 2 (Fujiwara et al., *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2004, 112:390-394; Goya et al., *Metabolism*, 2003, 52:192-198). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede disminuir la lesión por isquemia-reperfusión (Xiao et al., *Circulation*, 2001, 104:2210-2215). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede disminuir la

reestenosis Cheng et al., Science, 2002, 296:539-541). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede atenuar la lesión vascular pulmonar y el shock en un modelo en ratas de shock séptico (Harada et al., Shock, 2008, Feb 21 publicación electrónica previa a la impresión). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede reducir los niveles séricos de TNF- α in vivo en pacientes con artritis reumatoide, lo que se asocia con una mejora de la evolución clínica de la enfermedad (Gao et al., Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme et al., Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

Los compuestos divulgados en el presente documento proporcionan una reducción beneficiosa de la inflamación. Los compuestos divulgados en el presente documento proporcionan una reducción beneficiosa de la respuesta inflamatoria perjudicial asociada a una enfermedad inflamatoria. De acuerdo con lo anterior, en el presente documento también se describen métodos para reducir la inflamación en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para disminuir la producción de IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α o MCP-1 en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para disminuir la producción de TNF- α en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para aumentar la producción de IL-10 en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para reducir una respuesta inflamatoria perjudicial asociada a una enfermedad inflamatoria en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En el presente documento también se describen métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂, en la que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes (incluyendo diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2), septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se describen en el presente documento y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las realizaciones pertenecen a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento y a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describe un método de producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método adecuado, normalmente mezclando de forma uniforme el o los compuestos activos con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y, después, en caso necesario, conformando la mezcla resultante en una forma deseada.

En los comprimidos y cápsulas para administración oral se pueden usar excipientes convencionales, tales como agentes de unión, cargas, agentes humectantes aceptables, lubricantes para formación de comprimidos y disgregantes. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Como alternativa, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua o con otro vehículo líquido adecuado antes de usar. A las preparaciones líquidas se pueden añadir aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes y aromatizantes y colorantes. Las formas de dosificación parenteral se pueden preparar disolviendo el compuesto descrito en el presente documento en un vehículo líquido adecuado y esterilizando la solución mediante filtración antes de cargar y sellar un vial o ampolla adecuados. Estos son solo unos pocos ejemplos de los muchos métodos adecuados bien conocidos en la materia para preparar formas de dosificación.

Un compuesto descrito en el presente documento se puede formular en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. En la materia se conocen vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados aparte de los mencionados en el presente documento, véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et al.*)

Aunque es posible que, para su uso en la profilaxis o el tratamiento, se pueda administrar un compuesto descrito en el presente documento, en un uso alternativo, como sustancia química prima o pura, es preferible presentar el compuesto o ingrediente activo como una formulación o composición farmacéutica que además comprenda un

En el presente documento también se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento o una sal, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y/o ingredientes profilácticos. El(los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no excesivamente dañinos para el receptor de los mismos. Procedimientos típicos para fabricar e identificar hidratos y solvatos adecuados, aparte de los mencionados en el presente documento, son bien conocidos por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, las páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc.; New York, 1999.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración mediante inhalación, insuflación o mediante un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una velocidad controlada presentando el fármaco para absorción de un modo eficiente con una degradación mínima del fármaco. Normalmente, los parches transdérmicos comprenden una capa de refuerzo impermeable, un adhesivo sensible a presión sencilla y una capa protectora extraíble con un revestimiento de liberación. Un experto en la técnica entenderá y apreciará las técnicas adecuadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

Los compuestos descritos en el presente documento, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional se pueden poner en forma de composiciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias y, de tal forma, pueden usarse en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluida la vía subcutánea). Tales composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. Preferentemente, la composición farmacéutica se elabora en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad concreta del ingrediente activo. Ejemplos de dichas unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo también se puede administrar mediante inyección como una composición en la que, por ejemplo, se puede usar solución salina, dextrosa o agua como un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los compuestos descritos en el presente documento o un solvato, hidrato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, se pueden usar como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor de PGI₂. Con la expresión "ingrediente activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y se pretende significar un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, frente a "ingrediente activo", que generalmente se reconocerá que no proporciona beneficios farmacéuticos.

A la hora de usar los compuestos descritos en el presente documento, la dosis puede variar dentro de amplios límites y, como es habitual y sabe el médico, debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, de la afección del paciente, del compuesto usado o de si se trata un estado de enfermedad aguda o crónica o si se realiza profilaxis o de si se administran más compuestos activos además de los compuestos descritos en el presente documento. Las dosis representativas de la presente divulgación incluyen, entre otras, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1.000 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar varias dosis durante el día, especialmente cuando se estiman necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo, 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y según lo considere adecuado el médico o cuidador del paciente, puede ser necesario desviarse hacia abajo o hacia arriba de las dosis descritas en el presente documento.

La cantidad de ingrediente activo, o una sal o derivado activo del mismo, requerido para usar en el tratamiento variará no solo con la sal concreta seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y la afección del paciente y, en última instancia, será a discreción del médico o clínico responsable. En general, un experto en la técnica entiende cómo extrapolar los datos obtenidos in vivo en un sistema modelo, normalmente un modelo animal, a otro, como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, no obstante, con más frecuencia, estas extrapolaciones no son simplemente basándose en los pesos sino que incorporan varios factores. Factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto concreto usado, si se usa un sistema de liberación de fármaco, si se está tratando una enfermedad aguda o crónica o si se realiza profilaxis o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos descritos en el presente documento y como parte de una combinación farmacológica. El régimen de dosificación para tratar una patología con los compuestos y/o las composiciones que se describen en el presente documento, se selecciona de acuerdo con diversos factores citados anteriormente. Por tanto, el régimen de dosificación real empleado puede variar ampliamente y, por consiguiente, puede desviarse de un régimen de dosificación preferido y un experto en la técnica reconocerá que pueden analizarse la dosis y el régimen de dosificación fuera de estos intervalos habituales y, cuando sea adecuado, pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento.

La dosis deseada puede presentarse de forma conveniente en una única dosis o en dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede dividirse además en, por ejemplo, una serie de administraciones distintas ligeramente espaciadas. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se consideran adecuadas cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4 administraciones. Si es adecuado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo con respecto a la dosis diaria indicada.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar en una amplia variedad de formas de dosificación para administración oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la técnica que las formas de dosificación siguientes pueden comprender, como componente activo, un compuesto descrito en el presente documento o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en el presente documento, la selección de un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la necesaria capacidad de unión en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo; no obstante, un experto en la técnica sabrá cuándo son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los vehículos adecuados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión baja, manteca de cacao y similares. Con la expresión "preparación" se pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeada por un vehículo que está, de este modo, asociado con ella. De un modo similar se incluyen pastillas y trociscos. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente y se dejan enfriar y, de este modo, solidificar.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del ingrediente activo, transportadores como los conocidos en la técnica que son adecuados.

Las preparaciones de formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo agua o soluciones de agua y propilenglicol. Por ejemplo, se pueden formular preparaciones líquidas inyectables como soluciones en

solución de polietilenglicol acuoso. Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse de este modo para administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas precargadas, infusión de volumen pequeño o en envases de varias dosis con un conservante adecuado. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización de la solución, para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de usar.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Para administración tópica en la epidermis, los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

Las pomadas y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden un agente activo en forma aromatizada, normalmente sacarosa o goma arábiga o de tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de una o varias dosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto se puede conseguir mediante la administración al paciente de un volumen adecuado previamente determinado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de una bomba de pulverización atomización dosificadora.

La administración en el tracto respiratorio también se puede conseguir por medio de una formulación en aerosol en la que el ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos del presente documento, o las composiciones farmacéuticas que los comprenden, se administran como aerosoles, por ejemplo, como aerosoles nasales, o mediante inhalación, esto se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, un pulverizador, un nebulizador, un nebulizador con bomba, un aparato de inhalación, un inhalador con dosificador o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos descritos en el presente documento como aerosol se pueden preparar mediante procesos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para su preparación, por ejemplo, se pueden usar soluciones o dispersiones de los compuestos descritos en el presente documento en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas usando aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si es adecuado, propelentes adecuados, por ejemplo, incluyen dióxido de carbono, CFC tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano y similares. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar equipando con una válvula de dosificación.

En las formulaciones destinadas a la administración en el tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales,

el compuesto tendrá, en general, un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 10 micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. Cuando se desee, se pueden usar las formulaciones descritas anteriormente adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Como alternativa, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria en, por ejemplo, cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases de tipo blíster desde los que se puede administrar el polvo por medio un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están, preferentemente, en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, en la que el paquete contiene cantidades pequeñas de la preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, gragea o pastilla, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

Los comprimidos o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa son composiciones preferidas.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Ácidos representativos incluyen, entre otros, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, místico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico, y similares. Determinados compuestos descritos en el presente documento que contienen un grupo funcional de ácido carboxílico pueden existir, opcionalmente, como sales farmacéuticamente aceptables que contienen cationes metálicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables y cationes derivados de bases orgánicas. Metales representativos incluyen, entre otros, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. En algunas realizaciones, el metal farmacéuticamente aceptable es sodio. Bases orgánicas representativas incluyen, entre otros, benzatina (N¹,N²-dibenciletano-1,2-diamina), cloroprocaina (2-(dietilamino)etil 4-(cloroamino)benzoato), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina ((2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentanol), procaina (2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato) y similares. Determinadas sales farmacéuticamente aceptables se enumeran en Berge, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

En el presente documento también se describe cada combinación de uno o más compuestos de referencia seleccionados del grupo siguiente y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico;
 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato magnésico;
 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato potásico; y
 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato cálcico.

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como productos directos de la síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contiene el ácido adecuado y la sal aislada mediante evaporación del disolvente o, de otro modo, separando la sal y el disolvente. Los compuestos descritos en el presente documento pueden formar solvatos con disolventes convencionales de peso molecular bajo usando métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden convertir en "profármacos". El término "profármacos" hace referencia a compuestos que se han modificado con grupos químicos específicos conocidos en la materia y, cuando se administrar a un individuo, estos grupos sufren una biotransformación y dan el compuesto parental. Por tanto, los profármacos se pueden contemplar como compuestos descritos en el presente documento que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados usados de un modo temporal para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque con "profármaco" se usa para facilitar la absorción oral. En T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems* (1987) Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 se proporciona una discusión exhaustiva.

En el presente documento también se describe un método de producir una composición farmacéutica para "terapia de

combinación" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones del compuesto divulgadas en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Cabe destacar que cuando los moduladores del receptor de PGI₂ se usan como ingredientes activos en una composición farmacéutica, estos no son solo para uso en seres humanos sino también en otros mamíferos no humanos. De hecho, recientes avances en el área de los cuidados sanitarios animales obligan a tener en cuenta el uso de agentes activos, tales como moduladores del receptor de PGI₂, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con el PGI₂ en animales de compañía (p. ej., gatos, perros etc.) y en animales de granja (p. ej., vacas, pollos, peces etc.). Los expertos en la técnica se atribuyen fácilmente el conocimiento de la utilidad de dichos compuestos en dichas situaciones.

HIDRATOS Y SOLVATOS

- 15 Se entiende que cuando la frase "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" se usa en referencia a una fórmula concreta en el presente documento, se pretende abarcar solvatos y/o hidratos de compuestos de la fórmula concreta, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula concreta, así como solvatos y/o hidratos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula concreta. Un experto en la técnica también entiende que los hidratos son un subgénero de los solvatos.

- 20 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar en una amplia variedad de formas de dosificación para administración oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la técnica que las formas de dosificación siguientes pueden comprender, como componente activo, un compuesto descrito en el presente documento o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, varios hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales, encontrarán utilidad como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Procedimientos típicos para fabricar e identificar hidratos y solvatos adecuados, aparte de los mencionados en el presente documento, son bien conocidos por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, las páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. De acuerdo con lo anterior, en el presente documento también se describen hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento, que se pueden aislar y caracterizar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como, análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopia de masas - TGA, espectroscopia de infrarrojos - TGA, difracción de rayos X en polvo (PXRD), valoración de Karl Fisher, difracción de rayos X de alta resolución, y similares. Existen varias entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para identificar solvatos e hidratos de forma rutinaria. Ejemplos de empresas que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

- En el presente documento también se describe cada combinación de uno o más solvatos o hidratos seleccionados del grupo siguiente de compuestos de referencia:

- 40 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico hidrato;
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico hidrato;
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato magnésico isopropanol solvato;
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato potásico isopropanol solvato; y
45 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato cálcico isopropanol solvato.

Determinados solvatos e hidratos de los compuestos se describen en los Ejemplos 1.107 a 1.111.

FORMAS CRISTALINAS

- 50 En el presente documento también se describe una forma cristalina de referencia (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico (la sal de sodio del compuesto **22**). La forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto **22** se puede identificar mediante su única forma en estado sólido con respecto a, por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción en polvo de rayos X (PXRD) y otros métodos en estado sólido. Una caracterización adicional con respecto al contenido de agua o disolvente de la forma cristalina se puede calibrar mediante cualquiera de los métodos siguientes, por ejemplo análisis termogravimétrico (TGA), DSC y similares. Para la DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la pureza de la muestra, la velocidad de cambio de temperatura, así como la técnica de preparación de la muestra y el instrumento concreto usado. Por tanto, los valores notificados en el presente documento en relación con los termogramas de DSC pueden variar en más o menos aproximadamente 6 °C. Los valores notificados en el presente documento en relación con los termogramas de DSC pueden variar en más o menos 20 julios por gramo. Para la PXRD, las intensidades relativas de los picos pueden variar en función de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento concreto usado. Además, la variación del instrumento y otros factores a menudo pueden afectar a los valores de 2θ. Por tanto, las asignaciones de picos de los patrones de difracción pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2 2θ. Para el TGA, las características notificadas en el presente documento pueden variar en más o menos aproximadamente 5 °C. Las características del TGA notificadas en el presente documento también

pueden variar en más o menos aproximadamente 2 % de cambio de peso debido a, por ejemplo, una variación de la muestra. La caracterización adicional con respecto a la higroscopicidad de la forma cristalina se puede calibrar mediante, por ejemplo, sorción dinámica de vapor (DVS). Las características de la DVS notificadas en el presente documento pueden variar en más o menos aproximadamente un 5 % de humedad relativa. Las características de la DVS notificadas en el presente documento pueden variar en más o menos aproximadamente un 5 % de cambio en el peso. Las propiedades físicas de la forma 1 de la sal de sodio del compuesto 22 se resumen en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

	Sal de sodio del compuesto 22 (Forma 1)
TGA	Figura 11: Pérdida de peso < 0,1 % a por debajo de aproximadamente 200 °C
DSC	Figura 11: temperatura de inicio extrapolada: 243 °C; temperatura del pico de endoterminia: 245 °C (máxima); flujo de calor asociado 105 J/g
PXRD	Figura 9: Picos de intensidad relativa ≥ 10 % a 6,1, 7,5, 9,6, 12,3, 14,5, 19,4, 20,0, 22,1, 23,1 y 23,9 2θ .
DVS	Figura 10: Absorción de < 0,25 % a una humedad relativa del 90 %

La pequeña pérdida de peso observada en los datos de TGA sugiere que la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto 22 es una forma cristalina no solvatada anhidra. El termograma de DSC revela además una endoterminia de fusión con un inicio a aproximadamente 243 °C.

Los datos de DVS para la forma cristalina de la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto 22 revelan una higroscopicidad baja, con una absorción inferior al 0,25 % a una humedad relativa del 90 %. Determinados picos de difracción de rayos X en polvo para la Forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto 22 se muestran en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Sal de sodio del compuesto 22 (Forma 1) Picos de PXRD con intensidad relativa del 10 % o superior (2θ)	
Posición del pico (2θ)	Intensidad relativa (%)
6,1	65
7,5	32
9,6	11
12,3	14
14,5	15
19,4	27
20,0	100
22,1	29
23,1	16
23,9	31

En el presente documento también se describe una forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en términos de 2θ a aproximadamente 20,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 6,1°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 20,0° y aproximadamente 6,1°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 20,0° y aproximadamente 7,5°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 6,1° y aproximadamente 7,5°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 6,1°, aproximadamente 7,5°, aproximadamente 23,9 °, aproximadamente 22,1 °, aproximadamente 19,4 °, aproximadamente 23,1 ° y aproximadamente 14,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 6,1°, aproximadamente 7,5°, aproximadamente 23,9 °, aproximadamente 22,1 °, aproximadamente 19,4 °, aproximadamente 23,1 °, aproximadamente 14,5 °, aproximadamente 12,3 ° y aproximadamente 9,6 °. En otras realizaciones más, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 9, en la que con "sustancialmente" se quiere decir que los picos indicados pueden variar en aproximadamente $\pm 0,2$ 2θ .

En algunas realizaciones, la forma cristalina (forma de referencia 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada entre aproximadamente 235 °C y aproximadamente 250 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada a aproximadamente 243 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un pico de temperatura entre aproximadamente 237 °C y aproximadamente 252 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un pico de temperatura a aproximadamente 245 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de aproximadamente 105 julios por gramo. En otras realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 11, en la que con "sustancialmente" se quiere decir que las características de la DSC pueden variar en aproximadamente ± 4 °C.

En algunas realizaciones, la forma cristalina (forma de referencia 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico tiene un perfil de sorción dinámica de vapor sustancialmente como se muestra en la Figura 10, en la que con "sustancialmente" se quiere decir que las características de la DVS pueden variar en aproximadamente ± 5 % de humedad relativa.

En algunas realizaciones, la forma cristalina (forma de referencia 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico tiene un perfil de análisis termogravimétrico como se muestra en la Figura 11, en la que con "sustancialmente" se quiere decir que las características del TGA notificado pueden variar en aproximadamente ± 5 °C.

La forma cristalina (Forma de referencia 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico, la sal de sodio del compuesto 22 descrito en el presente documento, se puede preparar mediante cualquiera de los procedimientos adecuados conocidos en la técnica para preparar polimorfos cristalinos. En algunas realizaciones, la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto 22 se puede preparar como se ha descrito en el Ejemplo 1.106. En algunas realizaciones, la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto 22 se puede preparar calentando la sal de sodio cristalina del compuesto 22 que contiene una o más formas cristalinas distintas a la forma de referencia 1. En algunas realizaciones, la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto 22 se puede preparar recristalizando la sal de sodio cristalina del compuesto 22 que contiene una o más formas cristalinas distintas a la forma 1 de la sal de sodio del compuesto 22.

En el presente documento también se describe una forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto **22**). La forma cristalina del compuesto 22 de la presente invención se puede identificar mediante su única forma en estado sólido con respecto a, por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción en polvo de rayos X (PXRD) y otros métodos en estado sólido. Una caracterización adicional con respecto al contenido de agua o disolvente de la forma cristalina se puede calibrar mediante cualquiera de los métodos siguientes, por ejemplo análisis termogravimétrico (TGA), DSC y similares. Para la DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la pureza de la muestra, la velocidad de cambio de temperatura, así como la técnica de preparación de la muestra y el instrumento concreto usado. Por tanto, los valores notificados en el presente documento en relación con los termogramas de DSC pueden variar en más o menos aproximadamente 6 °C. Los valores notificados en el presente documento en relación con los termogramas de DSC pueden variar en más o menos 20 julios por gramo. Para la PXRD, las intensidades relativas de los picos pueden variar en función de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento concreto usado. Además, la variación del instrumento y otros factores a menudo pueden afectar a los valores de 2θ . Por tanto, las asignaciones de picos de los patrones de difracción pueden variar en más o menos aproximadamente $0,2\ 2\theta$. Para el TGA, las características notificadas en el presente documento pueden variar en más o menos aproximadamente 5 °C. Las características del TGA notificadas en el presente documento también pueden variar en más o menos aproximadamente 2 % de cambio de peso debido a, por ejemplo, una variación de la muestra. La caracterización adicional con respecto a la higroscopicidad de la forma cristalina se puede calibrar mediante, por ejemplo, sorción dinámica de vapor (DVS). Las propiedades físicas de la forma cristalina del compuesto 22 descrito en el presente documento se resumen en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3

	Forma cristalina del compuesto 22
TGA	Figura 26: Pérdida insignificante de peso por debajo de aproximadamente 128 °C
DSC	Figura 26: temperatura de inicio extrapolada: 128 °C; temperatura del pico de endoterminia: 129 °C (máxima); flujo de calor asociado 109 J/g
PXRD	Figura 27: Picos de intensidad relativa > 8 % a 8,9, 10,8, 11,9, 15,2, 16,4, 16,9, 18,9, 20,3, 20,7 y 21,5 °2θ.

La pérdida de peso insignificante observada en los datos de TGA sugiere que la forma cristalina del compuesto 22 descrito en el presente documento es una forma cristalina anhidra no solvatada. El termograma de DSC revela además una endoterminia de fusión con un inicio a aproximadamente 128 °C.

Determinados picos de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina del compuesto 22 descrito en el presente documento, se muestran en la Tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Picos de PXRD de la forma cristalina del compuesto 22 con una intensidad relativa del 8 % o superior (°2θ)	
Posición del pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
8,9	8
10,8	19
11,9	29
15,2	9
16,4	49
16,8	63
18,9	84
20,3	34
20,7	62
21,5	100

En el presente documento también se describe una forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en términos de 2θ a aproximadamente 21,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 18,9°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 21,5° y aproximadamente 18,9°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 21,5° y aproximadamente 20,7°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 21,5°, aproximadamente 18,9° y aproximadamente 20,7°. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 21,5°, aproximadamente 18,9°, aproximadamente 20,7°, aproximadamente 16,9°, aproximadamente 20,3°, aproximadamente 11,9° y aproximadamente 10,8. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende un pico, en términos de 2θ a aproximadamente 18,9°, aproximadamente 20,7°, aproximadamente 16,9°, aproximadamente 16,4°, aproximadamente 20,3°, aproximadamente 11,9°, aproximadamente 10,8°, aproximadamente 15,2° y aproximadamente 8,9°. En otras realizaciones más, la forma cristalina tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 27, en la que con "sustancialmente" se quiere decir que los picos indicados pueden variar en aproximadamente ± 0,2 °2θ.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterminia con una temperatura de inicio extrapolada entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterminia con una temperatura de inicio extrapolada a aproximadamente 128 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterminia con un pico de temperatura entre aproximadamente 121 °C y aproximadamente 136 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una

endotermia con un pico de temperatura a aproximadamente 129 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de aproximadamente 109 julios por gramo. En otras realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 26, en la que con

"sustancialmente" se quiere decir que las características de la DSC pueden variar en aproximadamente ± 4 °C.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético tiene un perfil de análisis termogravimétrico como se muestra en la Figura 28, en la que con

"sustancialmente" se quiere decir que las características del TGA notificado pueden variar en aproximadamente ± 5 °C.

La forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético, el compuesto **22** descrito en el presente documento, se puede preparar mediante cualquiera de los procedimientos adecuados conocidos en la técnica para preparar polimorfos cristalinos. En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto **22** descrito en el presente documento se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo 1.115. En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto **22** descrito en el presente documento se puede preparar calentando el compuesto **22** cristalino, que contiene una o más formas cristalinas distintas a la forma cristalina del compuesto **22** descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto **22** descrito en el presente documento se puede preparar recristalizando el compuesto **22** cristalino, que contiene una o

Composiciones que contienen formas cristalinas

En el presente documento también se describen composiciones que contienen la forma cristalina (Forma de referencia 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico, la sal de sodio del compuesto **22** descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen al menos aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30 o aproximadamente 40 % en peso de la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto **22**.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 97, aproximadamente 98 o aproximadamente 99 % en peso de la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto **22**.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen la forma de referencia 1 de la sal de sodio del compuesto **22** y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describen composiciones que contienen la forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético, compuesto **22**, descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen al menos aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30 o aproximadamente 40 % en peso de la forma cristalina del compuesto **22** descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 97, aproximadamente 98 o aproximadamente 99 % en peso de la forma cristalina del compuesto **22** descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen la forma cristalina del compuesto **22** descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

PROCESOS DE LA PRESENTE DIVULGACIÓN

En el presente documento también se describen procesos e intermedios para la preparación de derivados de ciclohexano que son útiles en el tratamiento de: hipertensión arterial pulmonar (HAP), HAP idiopática, HAP familiar, HAP asociada a: una enfermedad vascular del colágeno, una cardiopatía congénita, hipertensión portal, infección por VIH, ingestión de un fármaco o una toxina, telangiectasia hemorrágica hereditaria, esplenectomía, enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), HAP con afectación venosa o capilar significativa, agregación plaquetaria, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina ictus, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos en una angioplastia o una cirugía de derivación coronaria o en un individuo que padece fibrilación auricular, aterotrombosis, asma o un síntoma del mismo, un trastorno relacionado con la diabetes tal como neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética o retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular

anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los procesos descritos en el presente documento se pueden monitorizar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede monitorizar por medios espectroscópicos tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), espectroscopia de infrarrojos, espectrometría (p. ej., visible en UV) o espectrometría de masas o mediante cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores adecuados. La química de los grupos protectores se puede encontrar en, por ejemplo, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, 1999.

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que puede seleccionar el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los intermedios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción concreta. En algunas realizaciones, las reacciones se pueden llevar a cabo en ausencia de disolvente, tal como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o un gas.

Disolventes adecuados pueden incluir disolventes halogenados tales como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, fluorotriclorometano, clorotri fluorometano, bromotri fluorometano, tetrafluoruro de carbono, diclorofluorometano, clorodifluorometano, trifluorometano, 1,2-diclorotetrafluoroetano y hexafluoroetano.

Disolventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, éter dietílico, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, dietilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldietiléter, trietilenglicoldimetiléter, anisol o éter *t*-butilmetílico.

Disolventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitaciones, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol *i*-butílico, alcohol *t*-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1, 2 o 3-pentano, alcohol neopentílico, alcohol *t*-pentílico, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

Disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitaciones, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, *N*-metilpirrolidinona, formamida, *N*-metilacetamida, *N*-metilformamida, acetónitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexafluoroacetona, acetona, etilmetilcetona, acetato de etilo, sulfolano, *N,N*-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenzoceno o hexametilfosforamida.

Disolventes de hidrocarburo adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenzoceno o *m*- o *p*-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

También se puede usar dióxido de carbono supercrítico como disolvente.

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo a temperaturas adecuadas que un experto en la técnica puede determinar fácilmente. Las temperaturas de reacción dependerán de, por ejemplo, los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el disolvente, si está presente; la termodinámica de la reacción (p. ej., las reacciones enérgicamente exotérmicas pueden necesitar llevarse a cabo a temperaturas reducidas) y la cinética de la reacción (p. ej., una barrera de energía de activación alta puede requerir temperaturas elevadas).

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo al aire o en una atmósfera inerte. Normalmente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire se pueden llevar a cabo usando técnicas de síntesis sensibles al aire que son bien conocidas por el experto en la técnica.

En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede implicar la adición de ácidos o bases para efectuar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o formación de formas de sal tales como sales de adición de ácido.

Los ácidos de ejemplo pueden ser ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido 2-butanoico, ácido vinilacético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

Ejemplos de bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, entre otras, hidróxido, alcóxidos, amidas de metales, hidruros de metales, arilaminas y dialquilamidas de metales, en las que los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de óxidos de metilo, etilo y *t*-butilo; amidas de metales incluyen amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; hidruros de metales incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y dialquilamidas de metales incluyen sales de sodio y potasio de amidas sustituidas con metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trimetilsililo y ciclohexilo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se pretenden todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos descritos en el presente documento que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva.

Los procesos descritos en el presente documento pueden ser estereoselectivos de manera que cualquier reacción dada a partir de uno o más reactivos quirales enriquecidos en un estereoisómero forma un producto que también está enriquecido en un estereoisómero. La reacción puede llevarse a cabo de tal manera que el producto de la reacción conserve sustancialmente uno o más centros quirales presentes en los materiales de partida. La reacción también puede llevarse a cabo de tal manera que el producto de la reacción contenga un centro quiral que esté sustancialmente invertido con respecto a un centro quiral correspondiente presente en los materiales de partida.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccional (por ejemplo, resolución de la sal diastereomérica) utilizando un "ácido de resolución quiral", que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, tales como ácido β -alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoméricamente puras de β -metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R o las formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición del disolvente de elución adecuado.

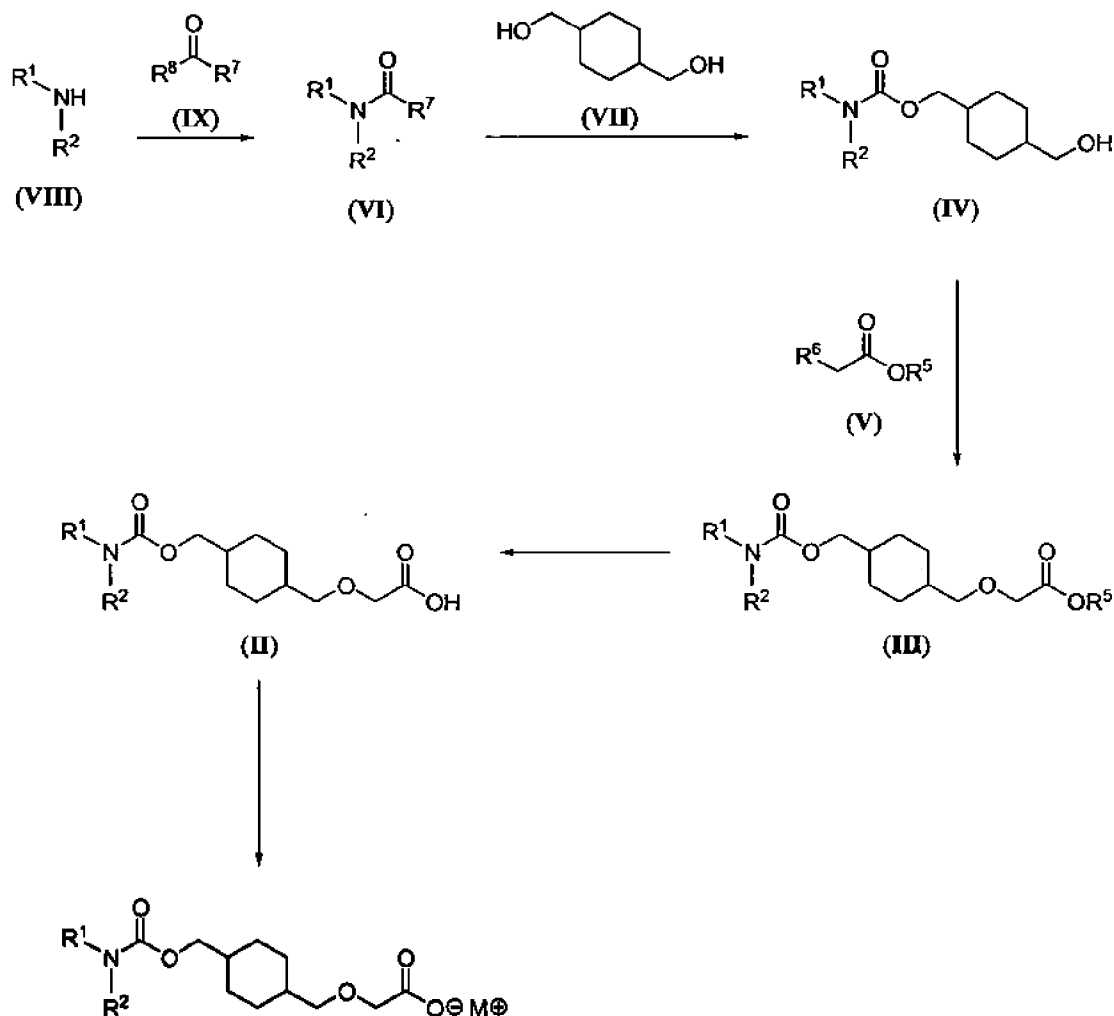
Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución adecuada.

Al llevar a cabo la preparación de compuestos de acuerdo con los procesos descritos en el presente documento, se pueden usar las operaciones habituales de aislamiento y purificación, tales como concentración, filtración, extracción, extracción en fase sólida, recristalización, cromatografía, y similares, para aislar los productos deseados.

Ejemplos de procesos y determinados intermedios de la presente divulgación se muestran en el Esquema I a continuación, en el que cada sustituyente de los compuestos representados se define en el presente documento.

Esquema 1



En el presente documento también se describen procesos, tal como el ilustrado en el Esquema I (citado anteriormente), que implican compuestos de Fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) o formas de sal de los mismos, en los que:

R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y halógeno; y R^2 se selecciona de: H, alquilo C_1-C_6 y arilo; en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C_1-C_6 y halógeno;

R^5 es alquilo C_1-C_6 ;

R^6 se selecciona de: alquilarilsulfonato C_1-C_6 , alquilsulfonato C_1-C_6 , arilsulfonato, haloalquilsulfonato C_1-C_6 y halógeno;

R^7 es un primer grupo saliente;

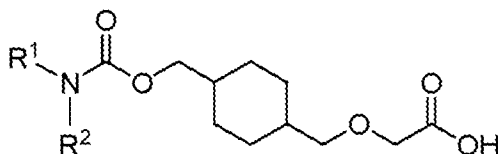
R^8 es un segundo grupo saliente; y

M^+ es un catión metálico o un catión derivado de una base orgánica.

Debe apreciarse que ciertas características de la divulgación que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de distintas formas de realización, pueden también combinarse para formar una única realización. Por el contrario, varias características de la divulgación que se describen, por motivos de brevedad, en el contexto de una única realización, pueden también proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecen a los grupos químicos representados por las variables (p. ej., R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y M) contenidas en las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento, por ejemplo (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) están abarcadas específicamente en la presente divulgación como si todas y cada combinación se citara explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones abarcan compuestos que tienen como resultado compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y analizar su actividad biológica).

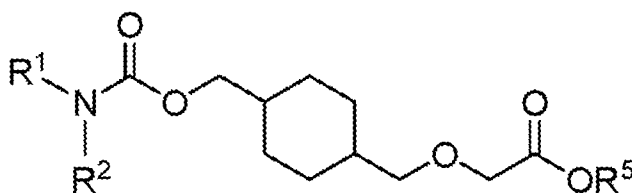
Etapas de hidrólisis

En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (II):



(II)

o una sal, solvato o hidrato del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una forma de sal del mismo, con un agente de hidrólisis para formar un compuesto de fórmula (II) o una forma de sal del mismo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo; y R⁵ es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; y R⁵ es *terc*-butilo.

El agente de hidrólisis puede ser cualquier reactivo adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la técnica. Ejemplos de agentes de hidrólisis incluyen bases tales como hidróxido de litio e hidróxido de sodio; ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido fórmico; sales de litio tales como LiBr, LiCl, LiBF₄, LiCF₃CO₂, LiSO₄, LiNO₃, LiCF₃SO₃ y propanotiolato de litio; y electrófilos tales como TMSI.

En algunas realizaciones, el agente de hidrólisis es una base.

En algunas realizaciones, el agente de hidrólisis es un hidróxido de metal alcalino.

En algunas realizaciones, el agente de hidrólisis es hidróxido sódico.

La reacción de un compuesto de Fórmula (III) con un agente de hidrólisis se puede llevar a cabo opcionalmente en la presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la técnica. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes polares a moderadamente polares o disolventes de punto de ebullición alto tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende tolueno.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de tolueno y agua.

- 5 En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de partes aproximadamente iguales en peso de tolueno y agua.

La reacción de un compuesto de Fórmula (III) con un agente de hidrólisis puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada seleccionada fácilmente por un experto en la técnica.

- 10 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C.

- 15 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C.

- 20 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C.

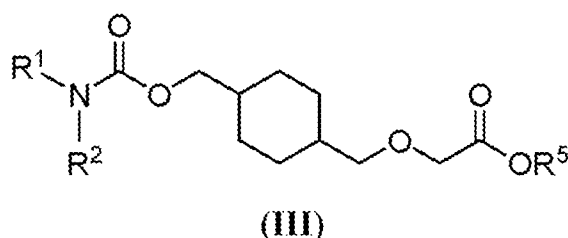
La reacción de un compuesto de Fórmula (III) con un agente de hidrólisis puede llevarse a cabo opcionalmente *in situ* después de la reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base para formar un compuesto de Fórmula (III), sin purificación sustancial del compuesto de Fórmula (III).

- 25

Etapas de alquilación

En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (III):

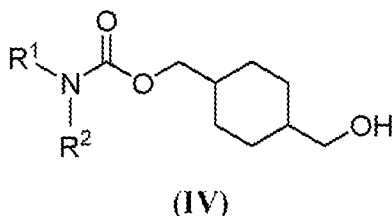
30



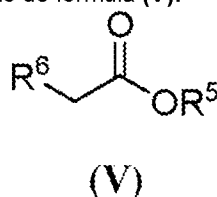
o una sal del mismo, en la que:

- 35 R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R⁵ se selecciona de: alquilo C₁-C₆ y halógeno; y R⁵ es alquilo C₁-C₆;

- 40 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



o una forma de sal del mismo, con un compuesto de fórmula (V):



en la que:

R⁶ se selecciona de: alquilarilsulfonato C₁-C₆, alquilsulfonato C₁-C₆, arilsulfonato, haloalquilsulfonato C₁-C₆ y halógeno; en presencia de una base para formar un compuesto de (III) o una forma de sal del mismo.

5 En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

10 En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

15 En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² es fenilo.

20 En algunas realizaciones, R⁵ es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es halógeno.

En algunas realizaciones, R⁶ es bromo.

25 En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo; y R⁵ es *terc*-butilo; y R⁶ es bromo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; y R⁵ es *terc*-butilo; y R⁶ es bromo.

30 La base puede ser cualquier base adecuada seleccionada fácilmente por un experto en la técnica. Ejemplos de bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como amoníaco y carbonatos, hidróxidos e hidrógeno carbonatos de metales tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, cesio y similares; y bases orgánicas tales como metilamina, trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina, bencilamina, dibencilamina, morfina y piridina.

35 En algunas realizaciones, la base es un hidróxido de metal alcalino.

En algunas realizaciones, la base es hidróxido sódico.

40 La reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador.

En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de transferencia de fase.

En algunas realizaciones, el catalizador es una sal de tetraalquilamonio.

45 En algunas realizaciones, el catalizador es bromuro de tetra-*n*-butilamonio.

En algunas realizaciones, la proporción molar entre el compuesto de fórmula (IV) y el catalizador es de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 0,5:1.

50 En algunas realizaciones, la proporción molar entre el compuesto de fórmula (IV) y el catalizador es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la proporción molar entre el compuesto de fórmula (IV) y el catalizador es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1.

55 En algunas realizaciones, la proporción molar entre el compuesto de fórmula (IV) y el catalizador es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 3:1.

60 La reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) se puede llevar a cabo opcionalmente en la presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la técnica. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes polares a moderadamente polares o disolventes de punto de ebullición alto tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

65 En algunas realizaciones, el disolvente comprende tolueno.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de tolueno y agua.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de partes aproximadamente iguales en peso de tolueno y agua.

La reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada seleccionada fácilmente por un experto en la técnica.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C.

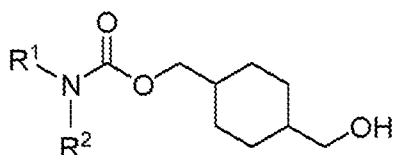
En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 15 °C.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 15 °C.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C.

Etapa de formación de carbamato

En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (IV):

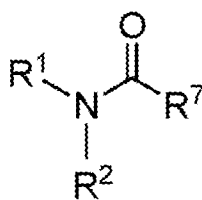


(IV)

o una sal del mismo, en la que:

R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: alquilo C₁-C₆ y halógeno;

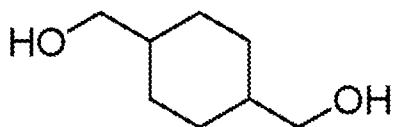
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

o una sal del mismo, en la que:

R⁷ es un primer grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

para formar un compuesto de fórmula (IV) o una forma de sal del mismo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

5 En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

10 En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² es fenilo.

15 En algunas realizaciones, R⁷ es halógeno.

En algunas realizaciones, R⁷ es cloro.

20 En algunas realizaciones, R⁷ es heteroarilo.

En algunas realizaciones, R⁷ es benzotriazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R⁷ es imidazol-1-ilo.

25 En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo; y R⁷ es imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; y R⁷ es imidazol-1-ilo.

30 La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo opcionalmente en la presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la técnica. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes polares a moderadamente polares o disolventes de punto de ebullición alto tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

35 En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada seleccionada fácilmente por un experto en la técnica.

40 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 105 °C.

45 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 95 °C.

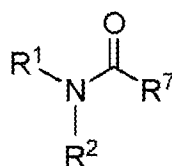
En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 85 °C.

50 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 70 °C.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de Fórmula (VII) se puede llevar a cabo opcionalmente *in situ* después de la reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX) en presencia de una base para formar un compuesto de Fórmula (VI), sin purificación sustancial del compuesto de Fórmula (VI).

Etapa de acilación

60 En el presente documento también se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (VI):

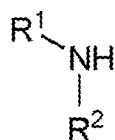


(VI)

o una sal del mismo, en la que:

- 5 R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R² se selecciona de: H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno; y R⁷ se selecciona de: alquilo C₁-C₆ y halógeno; y R⁷ es un primer grupo saliente;

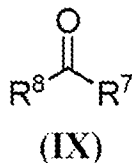
- 10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

o una forma de sal del mismo, con un compuesto de fórmula (IX):

15



(IX)

en la que:

R⁸ es un segundo grupo saliente,
para formar un compuesto de fórmula (VI) o una forma de sal del mismo.

20

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

25

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

30

En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² es fenilo.

35

En algunas realizaciones, R⁷ y R⁸ son ambos halógenos.

En algunas realizaciones, R⁷ y R⁸ son ambos cloro.

En algunas realizaciones, R⁷ y R⁸ son ambos heteroarilo.

40

En algunas realizaciones, R⁷ y R⁸ son ambos benzotriazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R⁷ y R⁸ son ambos imidazol-1-ilo.

45

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo; y R⁷ y R⁸ son ambos imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; y R⁷ y R⁸ son ambos imidazol-1-ilo.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo opcionalmente en la presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la técnica. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes polares a moderadamente polares o disolventes de punto de ebullición alto tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada seleccionada fácilmente por un experto en la técnica.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 105 °C.

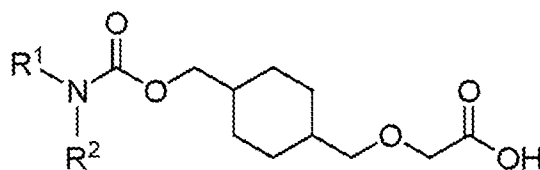
En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 95 °C.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 85 °C.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 70 °C.

Formación de sal

En el presente documento también se describen procesos para preparar sales de los compuestos de Fórmula (II):



(II)

y solvatos e hidratos de los mismos; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un reactivo formador de sal para formar una sal de un compuesto de fórmula (II).

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo y R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo y R² es fenilo.

En algunas realizaciones, el reactivo formador de sal es un hidróxido de metal alcalino.

En algunas realizaciones, el reactivo formador de sal es hidróxido sódico.

La reacción de un compuesto de Fórmula (II) con un reactivo formador de sal para formar una sal de un compuesto de fórmula (II) puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado

fácilmente por un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende un alcohol tal como etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares.

5 En algunas realizaciones, el disolvente comprende isopropanol.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de isopropanol y agua.

10 La reacción de un compuesto de Fórmula (II) con un reactivo formador de sal para formar una sal de un compuesto de fórmula (II) puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada seleccionada fácilmente por un experto en la técnica.

15 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 70 °C.

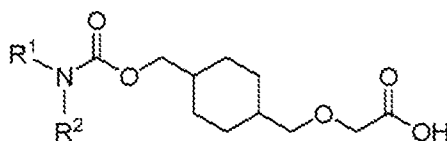
En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C.

20 En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C.

En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 °C.

25 Sales farmacéuticamente aceptables

En el presente documento también se describen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (II):



(II)

30 En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

35 En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

40 En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² es fenilo.

45 En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo y R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo y R² es fenilo.

50 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza de 80 % o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza de 90 % o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza de 95 % o mayor.

55 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza de 99 % o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza de 99,5 % o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un

compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (II) en una relación de aproximadamente 4: 1 o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (II) en una relación de aproximadamente 9: 1 o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (II) en una relación de aproximadamente 19: 1 o mayor.

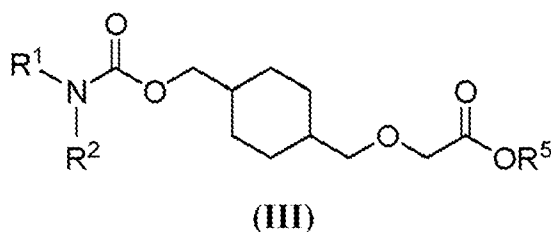
En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (II) en una relación de aproximadamente 99: 1 o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

Intermedios

En el presente documento se describen intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de fórmula (II) y sales de los mismos.

Algunas realizaciones pertenecen a compuestos de Fórmula (III) o una forma de sal del mismo:



En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

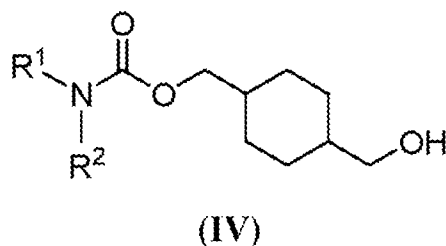
En algunas realizaciones, R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es *tert*-butilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo; y R⁵ es *tert*-butilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; y R⁵ es *tert*-butilo.

Algunas realizaciones pertenecen a compuestos de Fórmula (IV) o una forma de sal del mismo:



En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

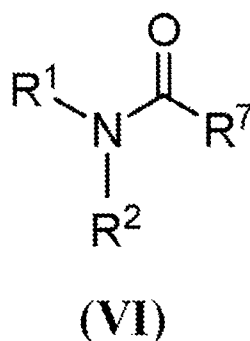
5 En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R² es fenilo.

10 En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo.

15 Algunas realizaciones pertenecen a compuestos de Fórmula (VI) o a una forma de sal del mismo:



20 En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo.

25 En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R² es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₆ y halógeno.

30 En algunas realizaciones, R² es fenilo.

En algunas realizaciones, R⁷ es halógeno.

35 En algunas realizaciones, R⁷ es cloro.

En algunas realizaciones, R³ es heteroarilo.

En algunas realizaciones, R⁷ es benzotriazol-1-ilo.

40 En algunas realizaciones, R⁷ es imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo; y R⁷ es imidazol-1-ilo.

45 En algunas realizaciones, R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; y R⁷ es imidazol-1-ilo.

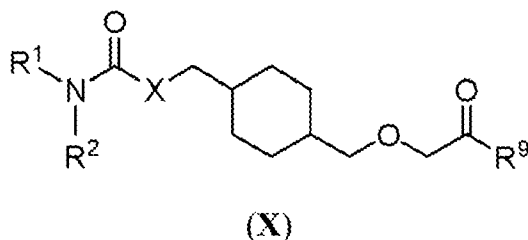
PROFÁRMACOS DE LA PRESENTE DIVULGACIÓN

(No forman parte de la invención)

50 Los compuestos de la Fórmula (Ia) se pueden administrar en la forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la Fórmula (Ia). Los profármacos descritos en el presente documento pueden usar cualquier estrategia de profármaco conocida en la técnica. Un profármaco puede utilizarse para alterar o mejorar el perfil físico y / o farmacocinético del compuesto parental y puede formarse cuando el

compuesto parental contiene un grupo o sustituyente adecuado que puede derivarse para formar un profármaco. Ejemplos de profármacos incluyen amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (Ia) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

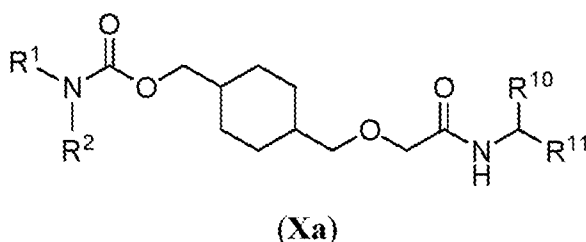
- 5 En el presente documento también se describen compuestos de Fórmula (X) útiles como profármacos para la liberación de compuestos de fórmula (Ia):



en la que:

- 10 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo; en la que alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y halógeno;
- 15 X es O o NR^3 ;
- R^3 se selecciona de: H y es alquilo C_1-C_6 ; y
- R^9 es un radical derivado de cualquier aminoácido natural o no natural, de la pérdida de un átomo de hidrógeno del grupo á-amino de dicho aminoácido natural o no natural; o
- R^9 es $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

- 20 También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (Xa) útiles como profármacos para la liberación de compuestos de fórmula (Ia):



- 25 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno de forma independiente de: H, alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo; en la que alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y halógeno;
- R^{10} se selecciona de: H y carboxilo; y
- 30 R^{11} se selecciona de: H y alquilo C_1-C_6 ; en la que alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con 4-hidroxifenilo, amino, carboxamida, carboxilo, guanidino, hidroxilo, imidazolilo, indolilo, metiltio, fenilo, pirrolidinilo, sulfo y tiol.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y halógeno.

- 35 En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido por F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

- 40 En algunas realizaciones, R^2 es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

- 45 En algunas realizaciones, R^{10} es H y R^{11} es $-CH_2SO_3H$.

En algunas realizaciones, R^{10} es carboxilo y R^{11} es H.

- 50 En algunas formas de realización: R^1 Es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo; R^{10} es H y R^{11} es $-CH_2SO_3H$.

En algunas formas de realización: R¹ es 4-clorofenilo; R² es fenilo; R¹⁰ es carboxilo y R¹¹ es H.

En algunas formas de realización: R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; R¹⁰ es H y R¹¹ es -CH₂SO₃H.

En algunas formas de realización: R¹ es 3-fluorofenilo; R² es fenilo; R¹⁰ es carboxilo y R¹¹ es H.

Determinados profármacos de los compuestos se describen en los Ejemplos 1.112, 1.113 y 9-11.

10 OTRAS UTILIDADES

En el presente documento también se describen compuestos radiomarcados que no sólo serían útiles en la formación de radioimágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor de PGI₂ en muestras de tejido, incluyendo de seres humanos, y para la identificación de ligandos del receptor de PGI₂ mediante la inhibición de la unión de un compuesto radiomarcado. Es un objetivo adicional de la presente divulgación, desarrollar nuevos ensayos con receptores de PGI₂ que comprendan tales compuestos radiomarcados.

En el presente documento también se describen compuestos marcados isotópicamente. Los compuestos radiomarcados isotópicamente son aquellos que son idénticos a los compuestos divulgados en el presente documento excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, ²H (también escrito como D de deuterio), ³H (también escrito como T para tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcaje *in vitro* del receptor de PGI₂ y en ensayos competitivos, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I o ³⁵S serán generalmente los más útiles. Para las aplicaciones de radioimagen ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br serán generalmente más útiles-

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" descrito en el presente documento es un compuesto de (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), (Im) o (II) que tiene incorporado al menos un radionúclido; en algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br.

Determinados compuestos marcados isotópicamente descritos en el presente documento son útiles en el compuesto y/o ensayos de distribución tisular de sustrato. En algunas realizaciones, los isótopos radionúclidos ³H y/o ¹⁴C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos del presente documento marcados con isótopos generalmente se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en las Figuras y Ejemplos siguientes sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente. Otros métodos de síntesis que son útiles se tratan más adelante. Además, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos descritos en el presente documento pueden ser el isótopo más frecuente de tales átomos o el radioisótopo más escaso o isótopo no radiactivo.

Los métodos de síntesis para la incorporación de radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos descritos en el presente documento y se conocen bien en la técnica. Estos métodos de síntesis que, por ejemplo, incorporan niveles de actividad de tritio en las moléculas diana, son los siguientes:

- A. Reducción catalítica con gas tritio: Este procedimiento normalmente da productos de elevada actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.
- B. Reducción con borohidruro sódico [³H]: Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.
- C. Reducción con hidruro de litio aluminio [³H]: Este procedimiento ofrece productos en las actividades específicas casi teóricas. Requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.
- D. Marcaje de exposición a gas tritio: Este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a gas tritio en presencia de un catalizador adecuado.
- E. *N*-Metilación usando yoduro de metilo [³H]: Este procedimiento se emplea normalmente para preparar productos *O*-metilo o *N*-metilo (³H) tratando precursores adecuados con yoduro de metilo (³H) de actividad específica alta. Este método en general permite una mayor actividad específica, tal como, por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci / mmol.

Métodos de síntesis para incorporar niveles de actividad de ¹²⁵I en las moléculas diana incluyen:

- A. Sandmeyer y reacciones similares: Este procedimiento transforma una arilamina o un heteroarilamina en una

sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato de diazonio y, después, en un compuesto marcado con ^{125}I usando Na^{125}I . Un procedimiento representado lo notificó Zhu, G-D. et. al., en J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

B. ^{125}I Yodación en orto de fenoles: Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol notificado por Collier, T. L. y col. en J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I : Este método es generalmente un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el correspondiente intermedio de trialquilo usando, por ejemplo, una reacción catalizada con Pd [es decir, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] o mediante un arilo o heteroarilo litio en presencia de un trialquilestañoaluro o hexaalquildiestañio [p. ej., $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Le Bas, M.-D. y col. en J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282 notifican un procedimiento representativo.

Un compuesto receptor de PGI2 radiomarcado de fórmula (Ia) se puede usar en un ensayo de detección selectiva para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, se puede evaluar la capacidad de un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, el compuesto de ensayo) para reducir la unión del "compuesto marcado radioactivamente de Fórmula (Ia)" al receptor de PGI2. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el "compuesto marcado radioactivamente de Fórmula (Ia)" para unirse al receptor de PGI2 se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados descritos en el presente documento se unen al receptor de PGI2. En una realización, el compuesto marcado tiene una Cl_{50} menor que aproximadamente 500 μM , en otra realización el compuesto marcado tiene una Cl_{50} menor que aproximadamente 100 μM , en otra realización más, el compuesto marcado tiene una Cl_{50} menor que aproximadamente 10 μM , en otra realización más, el compuesto marcado tiene una Cl_{50} menor que aproximadamente 1 μM y en todavía otra realización más el inhibidor marcado tiene una Cl_{50} inferior a aproximadamente 0,1 μM .

Otros usos de los receptores y métodos divulgados serán evidentes para los expertos en la técnica basándose en, entre otras cosas, una revisión de la presente divulgación.

Como se reconocerá, las etapas de los métodos de la presente divulgación no necesitan realizarse ningún número determinado de veces o en ninguna secuencia concreta. Otros objetivos, ventajas y características nuevas de la presente divulgación serán obvios para los expertos en la técnica a partir del análisis de los ejemplos siguientes de los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la presente divulgación.

Síntesis ilustradas de los compuestos de la presente divulgación se muestran en las figuras 1 a 6, en las que los símbolos tienen las mismas definiciones que se usan a lo largo de la presente divulgación.

Los compuestos descritos en el presente documento y sus síntesis se ilustran adicionalmente mediante los ejemplos siguientes. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la divulgación, sin embargo, sin limitar la divulgación a los detalles de estos ejemplos. Los compuestos descritos en el presente documento, anteriormente y más adelante, se denominan de acuerdo con la CS ChemDraw Ultra Versión 7.0.1, AutoNom versión 2.2, o CS ChemDraw Ultra Versión 9.0.7. En determinados casos se usa nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes serán reconocidos por los expertos en la técnica.

Química: Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN de ^1H) se registraron en un Broker Avance-400 equipado con un QNP (Quad Nucleus Probe) o un BBI (Broad Band Inverse) y gradiente z. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón (ppm) con la señal del disolvente residual usado como referencia. Las abreviaturas de la RMN se usan del siguiente modo: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, t = triplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, c = cuartete, m = multiplete, sa = singlete ancho, ta = triplete ancho. Las irradiaciones de microondas se llevaron a cabo usando un Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). Esta cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en gel de sílice 60 F_{254} (Merck), la cromatografía en capa fina preparatoria (TLC prep.) se realizó en placas de 1 mm 60 A de gel de sílice PK6F (Whatman) y la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se realizó a presión reducida en un evaporador rotatorio de Büchi.

CLEM espec.: bombas de HPLC: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; controlador del sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; Detector de UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masas: API 150EX con fuente de iones en pulverización Turbo, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

Ejemplo 1.1 de referencia: Preparación de 2-(((1s, 4s)4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

Etapas A: Preparación de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de (1s,4s)-dietilo

A una solución de ácido (1s,4s)-ciclohexano-1,4-dicarboxílico (25 g, 145 mmol) en etanol (150 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (98 %, 1 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y NaHCO₃ saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (30,5 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (t, J = 7,14 Hz, 6H), 1,62-1,75 (m, 4H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 4,13 (c, J = 7,12 Hz, 4H).

Etapas B: Preparación de (1s,4s)-ciclohexano-1,4-diildimetanol.

A una solución de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de (1s, 4s)-dietilo (13,0 g, 56,9 mmol) en THF (500 ml) se añadió hidruro de aluminio litio (4,54 g, 120 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas y se inactivó con agua fría, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (8,2 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25-1,44 (m, 8H), 1,45-1,56 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 4,29 (t, J = 5,31 Hz, 2H).

Etapas C: Preparación de fenilcarbamato de ((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo

A una solución de (1s, 4s)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (3,0 g, 20,80 mmol) en piridina (100 ml) se añadió isocianato de fenilo (2,478 g, 20,80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,55 g). CLEM *m/z* = 264,1 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37-1,61 ppm (m, 8H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 3,54 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,2-7,8 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H).

Etapas D: Preparación de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

A una solución de fenilcarbamato de ((1s, 4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (1,55 g, 5,89 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió diacetoxiurodio (0,15 g, 0,339 mmol) y 2-diazoacetato de *tert*-butilo (0,837 g, 5,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,85 g). CLEM *m/z* = 378,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40-1,64 (m, 8H), 1,48 (s, 9H), 1,79-1,95 (m, 2H), 3,42 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,09 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,2-7,8 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H).

Ejemplo 1.2 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 24)

A una solución de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,265 mmol) en dioxano (2 ml) se añadieron 1-yodo-4-metoxibenceno (0,062 g, 0,265 mmol), (1*R*, 2*R*)-1,2-ciclohexano-1,2-diamina (0,030 g, 0,265 mmol), CuI (0,02 g, 0,158 mmol) y K₃PO₄ (0,1 g, 0,471 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se selló en un vial de reacción y se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trató con HCl (4,0 N en dioxano, 5 ml) durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. CLEM *m/z* = 428,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-1,88 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,39 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

Ejemplo 1.3 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 25)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-cloro-4-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM *m/z* = 432,1 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,60-1,81 (m, 2H), 3,29 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,98 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 7,24-7,33 (m, 5H), 7,36-7,48 (m, 4H).

Ejemplo 1.4 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 26)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-fluoro-3-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM *m/z* = 416,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,42 (m, 8H), 1,71 (s, 2H), 3,28 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,37-7,43 (m, 3H).

Ejemplo 1.5 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 30)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-cloro-3-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM m/z = 432,1 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27-1,55 (m, 8H), 1,60-1,87 (m, 2H), 3,29 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H), 7,35-7,48 (m, 4H).

Ejemplo 1.6 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((fenil(m-tolil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 31)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-yodo-3-metil-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM m/z = 412,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,60-1,76 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 1.7 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((2-metoxifenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 32)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-yodo-2-metoxibenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM m/z = 428,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

Ejemplo 1.8 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 33)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-yodo-3-metoxibenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM m/z = 428,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,71-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,43-7,48 (m, 3H).

Ejemplo 1.9 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((fenil(p-tolil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 34)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-yodo-4-metil-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM m/z = 412,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,59-1,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,38 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 3H).

Ejemplo 1.10 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 35)

A partir de 2-(((1s, 4s)-4-((fenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-fluoro-4-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.2 de referencia, se obtuvo el compuesto del título. CLEM m/z = 416,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,54 (m, 8H), 1,60-1,75 (m, 2H), 3,29 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,97 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,31-7,41 (m, 4H).

Ejemplo 1.11 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((difenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 7)**Etapas A: Preparación de difenilcarbamoilo de ((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo**

A una solución de (1s, 4s)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (0,560 g, 3,88 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de difenilcarbámico (0,9 g, 3,88 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua. El material orgánico se extrajo con acetato de etilo y se lavó con HCl 1,0 M. Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título (0,870 g). CLEM m/z = 340,23 [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((difenilcarbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A una solución de difenilcarbamoilo de ((1s, 4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (300 mg, 0,884 mmol) y diacetoxiurodio (19,53 mg, 0,044 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml), se añadió gota a gota una solución de 2-diazoacetato de *tert*-butilo (188 mg, 1,326 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml). Después de agitar durante 8 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (198 mg). CLEM m/z = 398,45 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15-1,40 (m, 8H),

1,50-1,62 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 3,90-3,92 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 6H), 7,35-7,39 (m, 4H).

Ejemplo 1.12 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico

A una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético (25 mg, 0,063 mmol) en MeOH (1 ml), se añadió metanolato de sodio (0,126 ml, 0,063 mmol) a -10 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26,1 mg). CLEM m/z = 398,41 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.13 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 14)

Etapas A: Preparación de fenilcarbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo

A una solución de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5 g, 34,7 mmol) en piridina se añadió isocianato de fenilo (4,13 g, 34,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título (4,69 g). CLEM m/z = 264,43 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,81-1,09 ppm (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 4H), 3,15-3,25 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,82-3,95 (d, J = 6,56 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 5,31 Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

Etapas B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo:

A una solución de fenilcarbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (2,5 g, 9,49 mmol) y diacetoxirodio (0,210 g, 0,475 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió gota a gota una solución de 2-diazoacetato de *tert*-butilo (1,350 g, 9,49 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C durante 20 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título (3,32 g). CLEM m/z = 378,43 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85-1,08 ppm (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,62 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 4H), 3,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,29 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

Etapas C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

A una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,530 mmol) en dioxano (95 ml) se añadieron 1-bromo-3-metoxibenceno (0,099 g, 0,530 mmol), (1*R*, 2*R*)-1,2-ciclohexano-1,2-diamina (0,012 g, 0,106 mmol), yoduro de cobre (I) (10,09 mg, 0,053 mmol) y K₃PO₄ (0,225 g, 1,060 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se irradió en microondas durante 4 horas a 150 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml). Después de agitar durante 10 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,123 g). CLEM m/z = 428,52 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85-1,90 (m, 4H), 1,35-1,50 (s, 2H), 1,51-1,72 (m, 4H), 3,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,81-6,89 (m, 3H), 7,21-7,45 (m, 6H).

Ejemplo 1.14 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 4)

Etapas A: Preparación de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-metil-3,3-difenilurea.

A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-((metilamino)metil)ciclohexil)metanol (0,339 g, 2,158 mmol) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de difenilcarbámico (0,5 g, 2,158 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. El material orgánico se extrajo y se lavó con HCl 10 M. Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título (0,685 g). CLEM m/z = 353,16 [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A una solución de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-metil-3,3-difenilurea (0,1 g, 0,284 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se añadió el dímero de rodio (II) (6,27 mg, 0,014 mmol) seguido de 2 diazoacetato de *tert*-butilo (0,040 g, 0,284 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con HCl 4,0 M en dioxano y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (58 mg). CLEM m/z = 411,32 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,41 ppm (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,21-2,51 (m, 4H), 2,62-2,86 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,62 (s, 3H), 7,15-7,38 (m, 10H).

Ejemplo 1.15 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamiloxy)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 5).

A partir de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol, el compuesto del título se obtuvo usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.11. CLEM m/z = 398,10 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,42 (m, 8H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 2H), 3,91-3,93 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,30-7,50 (m, 4H).

Ejemplo 1.16 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 9)

Etapas A: Preparación de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1-diildimetanol

A una mezcla de ácido (1*s*, 4*s*)-ciclohexano-1,4-dicarboxílico (4 g, 23,23 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M, 93 ml, 93 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml), y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,3 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,6-1,38 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 3,56 (d, J = 4 Hz, 4H).

Etapas B: Preparación de 2-(((1*s*, 4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo

A una mezcla de (1*s*, 4*s*) ciclohexano-1,4-diildimetanol (1,0 g, 6,93 mmol) y dímero de acetato de rodio (II) (0,184 g, 0,416 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 2-diazoacetato de *tert*-butilo (1,281 g, 9,01 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante un período de 1 hora. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (0,89 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,54 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 3,43 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,94 (s, 2H).

Etapas C: Preparación de 2-(((1*s*, 4*s*)-4-((metilsulfoniloxy)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

A una mezcla de 2-(((1*s*, 4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi) acetato de *tert*-butilo (0,87 g, 3,37 mmol) y trietilamina (1,408 ml, 10,10 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,579 g, 5,05 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,1 g).

Etapas D: Preparación de 2-(((1*s*, 4*s*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo

Una mezcla de 2-(((1*s*, 4*s*) -4-((metilsulfoniloxy)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,743 mmol) y azida sódica (0,097 g, 1,486 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 48 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (5,00 ml) y se añadió Pd / C (3,95 mg, 0,037 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de una columna de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,164 g) sin más purificación. CLEM m/z = 258,2 [M+H]⁺.

Etapas E: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A una mezcla de 2-(((1*s*, 4*s*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi) acetato de *tert*-butilo (50 mg, 0,194 mmol) en THF (5 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (65,4 mg, 0,583 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos se añadió cloruro de difenilcarbámico (45,0 mg, 0,194 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg). CLEM m/z = 397,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 ppm (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,74 (d, J = 11 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 11 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J₁ = J₂ = 7,2 Hz, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,35 (m, 4H).

Ejemplo 1.17 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-3-metilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 48)

Una solución de *N*-metil-1,1-difenilmetanamina (25 mg, 0,127 mmol), trifosgeno (41,4 mg, 0,139 mmol), trietilamina (0,088 ml, 0,634 mmol) en DCM (5 ml) se calentó a reflujo a 40 °C durante 3 horas. Se añadió (((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (48,9 mg, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se inactivó con H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Mg₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7,6 mg). CLEM m/z = 425,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82-1,02 ppm (m, 4H), 1,41 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,70 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,11 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,32 Hz,

2H), 4,06 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,07 Hz, 4H), 7,27-7,38 (m, 6H).

Ejemplo 1.18 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-Difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

Etapas A: Preparación de 2,3-difluoro-*N*-fenilnilina.

Una mezcla de 1-bromo-2,3-difluorobenceno (0,232 ml, 2,073 mmol), anilina (0,208 ml, 2,280 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,104 mmol), BINAP (194 mg, 0,311 mmol), *tert*-butóxido sódico (299 mg, 3,11 mmol) y tolueno (3 ml) en un recipiente sellado en atmósfera de argón se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto del título (411 mg). CLEM *m/z* = 206.1 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 6,53-6,64 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de cloruro 2,3-difluorofenil(fenil)carbámico.

2,3-difluoro-*N*-fenilnilina (100 mg, 0,487 mmol) y trifosgeno (159 mg, 0,536 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió piridina (79 µl, 0,975 mmol) lentamente. Tras completar la adición, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A continuación, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición lenta de H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se extrajo con H₂O (5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con H₂O (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título como un aceite marrón claro (114,7 mg).

Etapas C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-Difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

Cloruro 2,3-difluorofenil(fenil)carbámico (50 mg, 0,187 mmol) y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (48,3 mg, 0,187 mmol) se disolvieron en piridina (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó de la mezcla y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un aceite, que se volvió a disolver en HCl (4 M en dioxano) (500 µl, 1,999 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12,3 mg). CLEM *m/z* = 434,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 0,78 a 0,94 ppm (m, 4H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, J = 7,33 Hz, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,11-7,22 (m, 4H), 7,22-7,31 (m, 2H).

Ejemplo 1.19 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

Etapas A: Preparación de cloruro 4-clorofenil(fenil)carbámico.

A partir de 4-cloro-*N*-fenilnilina, usando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.18, Etapas B**, el compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,31-7,81 (m, 9H).

Etapas B: Preparación de 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metilo

Cloruro de 4-clorofenil(fenil)carbámico (12,34 g, 46,4 mmol) y ((1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diilmetanol (6,69 g, 46,4 mmol) se disolvieron en piridina (50 ml, 618 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante la noche, se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se resuspendió en Et₂O/EtOAc (50:50), se filtró y se lavó con EtOAc y Et₂O. El filtrado se extrajo con HCl 1 M (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O (200 ml), se secaron sobre y se concentraron. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título como un sólido de color rosa claro (10,4 g). CLEM *m/z* = 374,1 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73 a 0,92 ppm (m, 4H), 1,13 a 1,27 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 3,17 (d, J = 6,19 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 4,29 (sa, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,34-7,45 (m, 4H).

Etapas C: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (8,9 g, 23,80 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml). Se añadió diacetoxirodio (0,526 g, 1,190 mmol) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente 2-diazoacetato de *tert*-butilo (3,63 ml, 26,2 mmol) pre-disuelto en CH₂Cl₂ (10 ml) a la reacción a través de un embudo de adición. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (8,8 g). CLEM *m/z* = 432,6

[M - grupo *terc*-butilo + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,77-0,95 ppm (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

5 Etapa D: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

El 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (8,8 g, 18,03 mmol) se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 100 ml, 400 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se extrajo con H₂O (10 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (150 ml), se secó y se concentró hasta un aceite amarillo claro. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de MeOH (10-20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOH (1M, 27,0 ml, 27,0 mmol) con agitación. Se formó un precipitado sólido blanco. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml). El sólido se filtró y se lavó con H₂O fría (20 ml). El sólido se secó en un horno de vacío (60 °C durante la noche) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,7 g). CLEM *m/z* = 432,5 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73-0,93 (m, 4H), 1,28-1,40 (sa, 1H), 1,40-1,50 (sa, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 3,16 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,89 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

20 Ejemplo 1.20 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

A partir de 4-fluoro-*N*-fenilnilina, usando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.19**, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 416,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,72-0,94 (m, 4H), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,88 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 7,16-7,41 (m, 9H).

Ejemplo 1.21: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 21)

El 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,132 mmol), cobre (I) yoduro (12,61 mg, 0,066 mmol), K₃PO₄ (56,2 mg, 0,265 mmol), yoduro de 4-metoxifenilo (31,0 mg, 0,132 mmol) y dioxano (1,6 ml) se añadieron a un vial. La reacción se calentó en irradiación de microondas a 150 °C durante 4-5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de MgSO₄. El disolvente se evaporó y el aceite resultante se disolvió de nuevo en HCl (4 M en dioxano, 497 µl, 1,987 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12,2 mg). CLEM *m/z* = 428,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.22: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 22)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-cloro-4-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1,21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 432,5 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 1.23 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 23)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-fluoro-3-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1,21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 416,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.24 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenil(m-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 27)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-3-metil-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1,21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 412,2 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 1.25 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 28)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-cloro-3-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1,21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 432,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.26 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-

fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 36)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 450,1 [M+H]⁺; NMR de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 0,69-0,91 (m, 4H), 1,08-1,31 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,87 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 6,94 (ddd, *J* = 8,75, 2,43, 1,20 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,27-7,34 (m, 3H).

Ejemplo 1.27 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 37)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 2-cloro-1-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 450,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.28 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluoro-4-metilfenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 38)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1,21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 430,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.29 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 39)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1,3-difluoro-5-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1,21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 434,3 [M+H]⁺; NMR de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 0,85-1,02 (m, 4H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 6,79 (tt, *J* = 9,02, 2,23 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H).

Ejemplo 1.30 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,4-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 40)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1,2-difluoro-4-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 434,5 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,93-1,11 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 2H), 3,36 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 7,45-7,53 (m, 2H).

Ejemplo 1.31 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 41)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-fluoro-4-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 416,5 [M+H]⁺; NMR de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 0,79-1,08 (m, 4H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,35-7,41 (m, 2H).

Ejemplo 1.32 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(p-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 42)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 1-yodo-4-metil-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 412,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.33 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 49)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 3-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 399,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,67-0,91 (m, 4H), 1,31-1,47 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,26-7,45 (m, 3H), 7,56 (dd, *J* = 7,96, 5,43 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 4,29 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 1.34 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 50)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-yodo-5-metiltiofeno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 418,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.35 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 84)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-fluoro-5-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 417,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.36 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 85)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-yodopirazina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 400,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.37 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 88)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-etoxi-4-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 442,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.38 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 89)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-fluoro-4-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 417,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.39 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 90)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 3-yodo-5-metoxipiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 429,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.40 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 91)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 5-fluoro-2-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 417,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.41 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 92)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-yodo-5-(trifluorometil)piridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 467,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.42 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 93)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 3-yodo-5-metilpiridin, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 413,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.43 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 94)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 5-cloro-2-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 433,3 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77-0,95 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,33-8,41 (m, 1H), 12,52 (sa, 1H).

Ejemplo 1.44 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((5-fluoropiridin-3-il)(fenilcarbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 95)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 5-fluoro-3-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 417,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.45 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)-(4-metoxifenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 55)

EtapA A: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

A una solución de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5,0 g, 34,7 mmol) en benceno (20 ml) se añadió yoduro de tetrabutilamonio (6,40 g, 17,34 mmol) y 50 % de NaOH acuoso (10 ml, 34,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó enérgicamente durante 5 minutos y después se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (5,63 ml, 38,1 mmol). La reacción se agitó enérgicamente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con $H_2O/NaOH$ (100 ml) y EtOAc / benceno (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título como un aceite incoloro (3,96 g). CLEM m/z = 259,3 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89-1,06 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 4H), 3,32 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H).

EtapA B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

A una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi) acetato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,87 mmol) y piridina (0,438 ml, 5,42 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió isocianato de 3-fluorofenilo (0,480 ml, 4,26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó después hasta reflujo durante 5 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,12 g). CLEM m/z = 340,4 $[M - \text{terc-butilo} + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85-1,04 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,69-1,87 (m, 4H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,68 (dt, J = 8,34, 2,53 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H).

EtapA C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)-(4-metoxifenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 1-yodo-4-metoxibenceno y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 446,5 $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 (t, J = 10,11 H_2 , 4H), 1,39 (s, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,89 (d, J = 6,19 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,36 (dt, J = 8,18, 6,88 Hz, 1H), 12,52 (sa, 1H).

Ejemplo 1.46 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)-(3-fluorofenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 56)

A partir de 1-cloro-4-yodobenceno y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 450,2 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,23 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 12,52 (sa, 1H).

Ejemplo 1.47 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)-(4-fluorofenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 57)

A partir de 1-fluoro-4-yodobenceno y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 434,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.48 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-clorofenil)-(3-fluorofenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 58)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-cloro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 450,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.49 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 59)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-3-metilbenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 430,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.50 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 60)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 468,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.51 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 61)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-cloro-1-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 468,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.52 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 62).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (17,4 mg). CLEM m/z = 448,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.53 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,5-difluorofenil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 64)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1,3-difluoro-5-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 452,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,77-0,94 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, J = 3,41 Hz, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 3,23 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,7-7,21 (m, 5H), 7,32 (dt, J = 10,36,2,27 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,18, 6,76 Hz, 1H), 12,53 (sa, 1H).

Ejemplo 1.54 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,4-difluorofenil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 65)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1,2-difluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 452,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.55 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis-(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 66)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-fluoro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 434,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.56 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)-(3-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 67)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-3-metoxibenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 446,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.57 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,5-dimetilfenil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 68)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-3,5-dimetilbenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 444,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.58 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 69)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-4-metilbenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 430,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.59 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(6-fluorofenil)(-3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 70)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 5-fluoro-2-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 435,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.60 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 71)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-yodo-5-metiltiofeno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 436,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.61 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-etoxifenil)(-3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 72)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-etoxi-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 460,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.62 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 73)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 500,5 [M+H]⁺.

Experimento 1.63 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 74)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 3-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 417,4 [M+H]⁺.

Experimento 1.64 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 75)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-yodopirazina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 418,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.65 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)(-4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 76)

Etapas A: Preparación de 4-fluoro-2-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)fenilcarbamato de metilo.

El isocianato de 4-fluorofenilo (4,75 g, 34,7 mmol), (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5,0 g, 34,7 mmol) y piridina (3,93 ml, 48,5 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,92 g). CLEM m/z = 282,4 [M + H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,81-1,07 ppm (m, 4H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,49-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3.19-3,24 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,31 Hz, 1H), 7,6-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

Etapla B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

A una solución de 4-fluoro-2 - ((1*r*,4*r*) -4 (hidroximetil)ciclohexil)fenilcarbamato de metilo (2,0 g, 7,11 mmol) y dímero acetato de rodio (II) (0,157 g, 0,355 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió lentamente 2-diazoacetato de *terc*-butilo (1,084 ml, 7,82 mmol) pre-disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) a través de un embudo de adición a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo (1,9 g). CLEM *m/z* = 340,4 [M - *terc*-butilo + H]⁺, 396,2 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, *J* = 10,36 Hz, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,84, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

Etapla C: Ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-cloro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 450,1 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,78-0,94 (m, 4H), 1,33-1,52 (m, *J* = 29,68 Hz, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,17 hasta 7,27 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,39-7,50 (m, 2H), 12,51 (sa, 1H).

Ejemplo 1.66 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 77)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-yodo-5-metiltiofeno, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 436,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.67 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 78)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-cloro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 450,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.68 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 79)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 3-yodopiridina, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 417,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,79-0,94 ((*m*, *J* = 10,57, 10,57, 10,57 Hz, 4H), 1,31-1,43 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 5,94 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,27, 4,86 Hz, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,86, 1,45 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H).

Ejemplo 1.69 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 80)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-etoxi-4-yodobenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 460,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,79 a 0,94 ppm (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (c, *J* = 6,95 Hz, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 2H), 12,53 (s, 1H).

Ejemplo 1.70 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 81)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 500,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.71 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 82)

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-yodo-3-metilbenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 430,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.72 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis-(4-fluorofenil)carbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 83)

- 5 A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 1-fluoro-4-yodo-benceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 434,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.73 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 29).

- 10 El 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (20,0 mg, 0,053 mmol) se disolvió en HCl (4 M en dioxano) (397 μ l, 1,590 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó después mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,2 mg). CLEM m/z = 322,4 [M+H]⁺.
- 15

Ejemplo 1.74 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-cloro-5-fluorofenil)(fenil)carbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 46)

- 20 A partir de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno, usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.18 de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un aceite de color marrón claro. CLEM m/z = 450,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.75 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 63)

- 25 A partir de *N*-fenilpiridin-2-amina, usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.18 de referencia (Etapas B y C), el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. CLEM m/z = 399,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77-0,93 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, J = 3,28 Hz, 1H), 1,50-1,63 (m, J = 7,20 Hz, 2H), 1,62-1,77 (m, J = 7,33 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 8,31-8,38 (m, 1H).
- 30

Ejemplo 1.76 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 97)**35 Etapa A: Preparación de 2-yodo-5-metiltiazol.**

- 5-metiltiazol (179 μ l, 2,017 mmol) se disolvió en THF (5 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo seco / acetona (-70 °C) y LDA (1,8 M en heptano / THF / etilbenceno, 1,233 μ l, 2,219 mmol) se añadió lentamente mediante una jeringa. La reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos. Se añadió yodo (614 mg, 2,420 mmol) pre-disuelto en THF (2 ml) lentamente mediante una jeringa. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se inactivó con H₂O (5 ml). El aceite se extrajo con H₂O (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto del título (61 mg). CLEM m/z = 226,1 [M+H]⁺.
- 40
- 45

Etapa B: Preparación de Ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético

- 50 A partir de 2-yodo-5-metiltiazol y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo y 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.21 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 419,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.77 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

- 55 A partir de 3-fluoro-*N*-fenilaniлина, usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.19 de referencia, la sal de sodio del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. CLEM m/z = 416,5 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,71 a 0,93 (m, 4H), 1,34 (sa, 1H), 1,44 (sa, 1H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,90 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 7,2-7,11 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 10,67, 2,24 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,34-7,44 (m, 3H)).
- 60

Ejemplo 1.78 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 2).

- 65 **Etapa A: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

Una solución enfriada de ((1*r*,4*r*)-4 (hidroximetil) ciclohexil) metilcarbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 8,22 mmol) en THF (30 ml) se trató con NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,315 g, 32,9 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,822 ml, 12,33 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 60 °C durante 1 hora y después se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más 2-bromoacetato de *terc*-butilo (975 µl) y la reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. El extracto de DCM combinado se lavó con agua, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,250 g). CLEM *m/z* = 380,4 [M + Na]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,78-0,96 ppm (m, 4H), 1,29 (sa, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, J = 5,68 Hz, 1H).

Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético

2-(((1*r*,4*r*)-4 - ((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de *terc*-butilo (61 mg, 0,171 mmol) se trató con HCl 4,0 M en dioxano (5,00 ml, 165 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de calentamiento a 60 °C durante 45 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se lavó 3 x con DCM y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg) sin purificación adicional. CLEM *m/z* = 202,4 [M+H]⁺.

Etapas C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 2).

Una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético (39,1 mg, 0,194 mmol) en THF (2 ml) se trató con *terc*-butoxido potásico (0,583 ml, 0,583 mmol). Se añadió cloruro de difenilcarbámico (45 mg, 0,194 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se inactivó con agua. La capa de agua se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CLEM preparativa. Se recogieron las fracciones apropiadas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en MeOH (2,0 ml) y a esta mezcla se añadió 0,5 M de metóxido de sodio en MeOH (0,388 ml, 0,194 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en la cantidad mínima de 1: 1 H₂O / La solución, se congeló y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (32 mg). CLEM *m/z* = 397,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,69-0,87 ppm (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,88 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 7,5-7,14 (m, 6H), 7,28 (t, J = 7,83 Hz, 4H).

Ejemplo 1.79 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-benzhidrilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 1).

Una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético (20,0 mg, 0,099 mmol) en DMF se trató con TEA (0,021 ml, 0,149 mmol) seguido de (isocianatometileno) dibenceno (0,019 ml, 0,099 mmol); la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 hora. La reacción se detuvo y la mezcla de reacción se purificó mediante CMLE preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,0 mg). CLEM *m/z* = 411,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,80 a 0,97 ppm (m, 4H), 1,27 (sa, 1H), 1,47 (sa, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,31-7,37 (m, 4H), 12,57 (sa, 1H).

Ejemplo 1.80 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-metoxifenil-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 17)

Etapas A: Preparación de cloruro 3-metoxifenil(fenil)carbámico.

A una solución enfriada de 3-metoxi-*N*-fenilalanina (100,0 mg, 0,502 mmol) y piridina (0,102 ml, 1,267 mmol) en DCM (500 ml) se añadió trifosgeno (120,0 mg, 0,406 mmol). La solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente orgánico se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (105,0 mg). CLEM *m/z* = 261,9 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,79 ppm (s, 3H), 6,90-7,31 (m, 3H), 7,32-7,52 (m, 4H), 7,52-7,70 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,11 mmol) y acetato de rodio (II) (0,091 g, 0,205 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota una solución de 2 diazoacetato de *terc*-butilo (0,584 g, 4,11 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua; la capa orgánica se lavó posteriormente con agua (dos veces) y salmuera; se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (571 mg). CLEM *m/z* = 380,4 [M + Na]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,78-0,97 ppm (m, 4H), 1,29 (sa, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, J = 5,68 Hz, 1H).

Etapla C: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

El 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (61,0 mg; 0.171 mmol) se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional. CLEM m/z = 258,4 $[M+H]^+$.

Etapla D: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Metoxifenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 17).

A 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (25,3 mg, 0,098 mmol) en un vial de reacción de microondas de 5ml se añadió DCM (1,0 ml) y TEA (0,036 ml, 0,262 mmol). La solución se agitó brevemente y, después, se añadió cloruro de 3-metoxifenil(fenil)carbámico de (17,0 mg, 0,065 mmol) en tres porciones. La solución resultante se calentó con irradiación de microondas a 80 °C 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 3 ml) a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,0 mg). CLEM m/z = 427,4 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,68-0,88 ppm (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,96 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,21, 2,40 Hz, 1H), 7,6-7,13 (m, 3H), 7,19 (f, J = 8,08 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,71 Hz, 2H), 12,50 (sa, 1H).

Ejemplo 1.81 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 15).

A partir de cloruro de *p*-tolilcarbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 425,3 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,66-0,88 ppm (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,52-1,72 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,81 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,76 (f, J = 5,81 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,34 Hz, 4H), 7,07 (d, J = 8,08 Hz, 4H), 12,50 (sa, 1H).

Ejemplo 1.82 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 16).

A partir de cloruro de *m*-tolilcarbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 425,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.83 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 18)

A partir de cloruro 4-metoxifenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 427,4 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,66-0,87 ppm (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,77 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 5H), 7,22 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 12,50 (sa, 1H).

Ejemplo 1.84 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 19)

A partir de cloruro 4-metoxi2-metilfenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 441,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.85 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 20)

A partir de cloruro fenil-3-(trifluorometil)fenilcarbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM m/z = 465,3 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,68-0,87 ppm (m, 4H), 1,26-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,84 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,23 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,33-7,49 (m, 5H), 12,50 (sa, 1H).

Ejemplo 1.86 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 3)

Etapas A: Preparación de 3-fluoro-*N*-fenilalanina.

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador se introdujo *N*-fenilacetamida (1,0 g, 7,40 mmol), cloruro de cobre (I) (0,146 g, 1,480 mmol), carbonato de potasio (1,329 g, 9,62 mmol), 1-bromo-3-fluorobenceno (1,942 g, 11,10 mmol) y xileno (5 ml). La suspensión se calentó hasta 180 °C y se mantuvo a reflujo durante 66 horas. La suspensión se filtró; y el filtrado se concentró. El residuo marrón oscuro se disolvió en éter; se filtró y el filtrado se concentró. El residuo marrón oscuro se disolvió en etanol (10,00 ml), se trató con hidróxido de potasio (1,909 g, 34,0 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con DCM. El extracto de DCM combinada se lavó con agua (6 X), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (0,669 g.). CLEM *m/z* = 188,2 [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico.

A partir de 3-fluoro-*N*-fenilalanina, usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa A, el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón. CLEM *m/z* = 250,2 [M+H]⁺.

Etapas C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 3).

A partir de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 415,5 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,78-0,97 ppm (m, 4H), 0,89-0,96 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,93 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 8,08, 1,96, 0,82 Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,46, 1,14 Hz, 2H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 12,55 (sa, 1H).

Ejemplo 1.87 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-clorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 6)

A una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético (24,96 mg, 0,124 mmol) en THF (2 ml) se añadió *terc*-butoxido potásico (0,583 ml, 0,451 mmol). La solución se agitó brevemente y luego se añadió cloruro 3-clorofenil (fenilo) carbámico (30 mg, 0,113 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua. La capa acuosa se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5,0 mg). CLEM *m/z* = 431,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.88 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-fluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 8)

A partir de cloruro 4-fluorofenil(fenil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.87 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 415,5 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,66-0,88 ppm (m, 4H), 1,24-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,88 (t, J = 5,75 Hz, 1H), 7,5-7,17 (m, 6H), 7,28 (t, J = 7,77 Hz, 4H).

Ejemplo 1.89 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 10)

A partir de cloruro de 2-fluorofenil(fenil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.87 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 415,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.90 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-clorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 11)

A partir de cloruro 4-clorofenil(fenil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.87 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 431,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,77-1,01 ppm (m, 4H), 1,34-1,55 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 4H), 2,92 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,88 (t, J = 5,75 Hz, 1H), 7,13-7,29 (m, 5H), 7,36-7,45 (m, 4H).

Ejemplo 1.91 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 12).

A partir de cloruro fenil(*m*-tolil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.87 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 411,5 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,27 (t, J = 7,71 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 12,51

(sa, 1H).

Ejemplo 1.92 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 13).

5 A partir de cloruro fenil-*p*-tolilcarbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.87 de referencia se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 411,5 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 1.93 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 44).**

Etapas A: Preparación de 3,5-difluoro-*N*-fenilalanina.

15 En un vial de reacción de microondas de 5 ml se introdujeron anilina (0,298 g, 3,20 mmol) y 1, 3-difluoro-5-yodobenceno (0,768 g, 3,20 mmol) en tolueno (3 ml). KOH (0,323 g, 5,76 mmol) en agua (650 l) y *N,N,N*-trimetilhexadecan-1-bromuro de amonio (6,30 mg, 0,017 mmol) se añadieron al vial con agitación. Después de calentar la reacción a 90 °C, se añadió bis [tri (*t*-butilfosfina)] paladio [0] (0,032 mmol 0,016 g) y la reacción se agitó a 150 °C durante 4 horas y después a 160 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con tolueno. El tolueno se extrajo después con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título como un aceite incoloro (0,132 g). CLEM *m/z* = 206,2 [M+H]⁺; NMR de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,54 (tt, *J* = 9,35, 2,27 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 10,48, 2,15 Hz, 2H), 7,01 (dt, *J* = 14,65, 1,14 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,59, 1,01 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,83 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H).

25 **Etapas B: Preparación de cloruro 3,5-difluorofenil(fenil)carbámico.**

A partir de 3,5-difluoro-*N*-fenilalanina, usando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.80, Etapa A**, el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón. CLEM *m/z* = 268,7 [M+H]⁺.

30 **Etapas C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 44).**

A partir de cloruro 3,5-difluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 433,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,77-0,97 ppm (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,32 (t, *J* = 5,56 Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 5H), 6,96-7,04 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,71 Hz, 2H).

40 **Ejemplo 1.94 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-difluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 43).**

A partir de cloruro 2,3-difluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 433,4 [M+H]⁺.

45 **Ejemplo 1.95 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 45)**

50 A partir de cloruro 3-cloro-2-fluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 449,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,78-0,97 ppm (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,51 (t, *J* = 5,56 Hz, 1H), 7,165-7,30 (m, 5H), 7,38 (t, *J* = 7,20 Hz, 4H), 7,50-7,56 (m, 1H).

55 **Ejemplo 1.96 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 47)**

60 A partir de cloruro 3-cloro-5-fluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 449,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.97 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil))-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 53)

Etapas A: Preparación de 2-fluoro-3-metoxi-N-fenilalanina

En un vial de reacción se colocaron anilina (0,200 g, 2,182 mmol); 2-fluoro-1-yodo-3-metoxi-benceno (0,500 g, 1,984 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,091 g, 0,099 mmol), BINAP (0,185 g, 0,298 mmol), NaOtBu (0,286 g, 2,98 mmol) y tolueno (3 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se inactivó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título como un aceite incoloro (0,313 g). CLEM *m/z* = 218,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 ppm (s, 3H), 6,73 (ddd, J = 10,93, 8,15, 1,64 Hz, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 7,25 hasta 7,31 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Etapas B: Preparación de cloruro 2-fluoro-3-metoxifenil(fenil)carbámico

- 10 A partir de 2-fluoro-3-metoxi-N-fenilalanina, usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.80 de referencia, Etapa A, el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón. CLEM *m/z* = 280,5 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 ppm (s, 3H), 7,12-7,24 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 6H), 7,59 (d, J = 7,33 Hz, 1H).

Etapas C: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo

- 15 A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,055 mmol) y acetato de rodio (II) (45,4 mg, 0,103 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 2 diazoacetato de etilo (0,213 ml, 2,055 mmol) en DCM (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua; la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera; se secó sobre MgSO₄ y se concentró.
- 20 El residuo se purificó mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (244 mg). CLEM *m/z* = 330,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78-0,97 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,29 (sa, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,48 (sa, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 5,81 Hz, 1H).

Etapas D: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo

- 25 En un acetato matraz de fondo redondo de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo (244 mg, 0,741 mmol) se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 4,0 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (110 mg) sin purificación adicional. CLEM *m/z* = 230,4 [M+H]⁺.
- 30

Etapas E: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 53)

- 35 A 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (36,9 mg, 0,161 mmol) en un vial de reacción de microondas de 5ml se añadió DCM (1,0 ml) y TEA (0,045 ml, 0,322 mmol). La solución se agitó brevemente y se añadió cloruro 2-fluoro-3-metoxifenil (fenil) carbámico (30,0 mg, 0,107mmol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se trató con LiOH 1,0 M (2,145 ml, 2,145 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 mediante adición gota a gota de HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Después de la evaporación del acetato de etilo, el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22,8 mg). CLEM *m/z* = 445,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79-1,02 ppm (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,18 (t, J = 5,75 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,83 Hz, 2H).
- 40
- 45

Ejemplo 1.98 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 52)

- 50 A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo y cloruro 4-cloro-3-fluorofenil(fenil)carbámico y utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.97 de referencia, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 449,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76-0,99 ppm (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,24 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,98, 1,26 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,40-7,56 (m, 3H).

Ejemplo 1.99 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 54).

- 55 A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo y cloruro 3,4-difluorofenil(fenil)carbámico y utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 1.97 de referencia, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 433,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76-0,98 ppm (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,17, 1,26 Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 3H).
- 60

Ejemplo 1.100 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(metil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 86)

65

A 2-(((1*r*,4*r*)-4 (hidroximetil)ciclohexil)metoxi) acetato de *terc*-butilo (15 mg, 0,058 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato (15,62 mg, 0,061 mmol) seguido de TEA (0,016 ml, 0,116 mmol). La suspensión se calentó hasta que la solución se volvió transparente. Después, la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido de 2 horas a 80 °C. Se añadieron *N*-metil-1,1-difenilmetanamina (17,18 mg, 0,087 mmol) y TEA (0,016 ml, 0,116 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se calentó en irradiación de microondas a 60 °C durante 2 horas. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para proporcionar un producto intermedio que se trató con HCl 4,0 M en dioxano durante 1 hora a 60 °C. La solución de ácido se evaporó y el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1,0 mg). CLEM m/z = 426,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.101 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 87)

Etapas A: Preparación de 1-benzhidril-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil)1,3-dimetilurea

Una solución de ((1*r*,4*r*)-4 - ((metilamino)metil)ciclohexil)metanol (40,7 mg, 0,259 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TEA (0,090 ml, 0,647 mmol) y cloruro benzhidril(metil)carbámico (56 mg, 0,216 mmol). La reacción se calentó en irradiación de microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (26 mg). CLEM m/z = 381,2 [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 87)

A 1-benzhidril-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1,3-dimetilurea (26 mg, 0,068 mmol) y acetato de rodio (II) (6,04 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-diazoacetato de etilo (9,36 mg, 0,082 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua (cinco veces), HCl 1 M (dos veces), NaHCO₃ saturado (dos veces); y salmuera (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Al residuo se le añadió LiOH 1,0 M (2 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas y se acidificó a pH 4 con HCl 1,0 M. La mezcla se extrajo en acetato de etilo que se evaporó posteriormente y el residuo se purificó mediante CLEM preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1,0 mg). CLEM m/z = 439,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.102: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Benzhidril(propil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 96).

A 2-(((1*r*,4*r*)-4 (hidroximetil)ciclohexil)metoxi) acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,774 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato (397 mg, 1,548 mmol) y TEA (0,016 ml, 2,322 mmol). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 2 horas. Se añadió *N*-benzhidrilpropan-1-amina (174 mg, 0,774 mmol) y la solución resultante se calentó de nuevo con irradiación de microondas a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 210 mg del éster de *t*-butilo intermedio, 102 mg del cual se trataron con HCl (4,0 M en dioxano, 1,161 ml, 4,64 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante CLEM preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (17,8 mg). CLEM m/z = 454,4 [M + H]⁺; RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,54 ppm (t, J = 7,39 Hz, 3H), 0,82-1,05 (m, 6H), 1,44 (s ancho, 2H), 1,56-1,78 (m, 4H), 3,17 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 5,81 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,43 (sa, 1H), 7,18 (d, J = 7,20 Hz, 4H), 7,29-7,43 (m, 6H).

Ejemplo 1.103 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

Etapas A: Preparación de 3-fluoro-*N*-fenilnilina.

En un matraz de 3 bocas de 3 litros equipado con agitación mecánica, una solución de 3-fluoroanilina (75 g, 675 mol), bromobenceno (73 ml, 690 mol), y aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfina) - ferroceno] paladio(N) diclorometano (15 g, 18 mmol) en tolueno anhidro (1,3 l) que contenía *terc*-butóxido sódico (130 g, 1,35 mol) se calentó a 105 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 80 °C, y después se inactivó vertiendo poco a poco la mezcla de reacción en agua con hielo (1 l). Se separó la capa acuosa y después extrajo con un volumen adicional de tolueno (300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se pasaron a través de un tapón de sílice (1,3 kg), eluyendo con tolueno. El disolvente se eliminó para dar un aceite de color ámbar oscuro (86 g). CLEM m/z (%) = 188,0 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,45 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H).

Etapas B: Preparación de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico.

Un matraz de 3 bocas y 3 litros agitado en atmósfera de N₂ que contiene una solución de 3-fluoro-*N*-fenilalanilina (86 g, 460 mmol) en 1,2 l de diclorometano se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C, y después se añadió trifosgeno (150 g, 505 mmol). Una solución de piridina (52 ml, 640 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió gota a gota. La adición inicial dio como resultado un pico de temperatura a 25 °C después de la primera adición de 10 ml durante 10 minutos. La adición se detuvo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se enfriaba a 5 °C. La adición de la solución de piridina se comenzó de nuevo a una velocidad de 5 ml / min, en la que se mantuvo una temperatura de reacción de 5-10 °C. Una vez completada la adición (aproximadamente 1 hora), la reacción había procedido hasta la finalización, y se inactivó mediante la adición lenta de agua con hielo (500 g). La formación de gas desde la inactivación se controló ajustando la velocidad de agitación, ya que la descomposición de produjo en gran parte en función de la mezcla de las dos capas inmiscibles. El efluente de gas se pasó a través de una trampa de hidróxido de sodio al 20 %, hasta que todo el desprendimiento de gas había cesado (aproximadamente 3 horas). Se separó la capa acuosa y después extrajo con un 300 adicionales de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se eliminó el disolvente. El producto limpio se aisló fácilmente como un aceite viscoso de color rosa, que formó gradualmente un sólido de color rosa pálido sembrando con cristales. CLEM *m/z* (%) = 250,0 [M+H]⁺; RMN de ¹H(CDCl₃, 400 MHz) δ 7,00-7,07 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H).

Etapas C: Preparación de cloruro de 4-(dimetilamino)-1-((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)piridinio.

A una solución de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico (62,4 g, 250 mmol) en acetonitrilo (500 ml) en un matraz de 3 bocas y 2 litros agitado mecánicamente se añadió una solución de 4-dimetilamino-piridina (30,5 g, 250 mmol) en 500 ml de acetonitrilo. El matraz se calentó ligeramente cuando comenzó a producirse la cristalización, y después se enfrió de nuevo hasta la temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante la noche, se enfrió hasta 10 °C en un baño de hielo y se filtró, enjuagando con acetonitrilo frío (100 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido fino de color blanco (88,27 g). CLEM *m/z* = 336,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 3,29 (s, 6H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 3H), 8,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

Etapas D: Preparación de -3-fluorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metilo.

Una suspensión de cloruro de 4-(dimetilamino)-1-((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)piridinio (88,25 g, 237 mmol), (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (137 g, 950 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (29,0 g, 237 mmol) en acetonitrilo (1 l) se calentó a 53 °C durante 18 horas. Después de enfriar, el disolvente se eliminó, y el residuo se suspendió en acetato de isopropilo (500 ml) y HCl 1 N (500 ml), se calentó para suspender todos los sólidos, y después se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio para eliminar la impureza insoluble bis-carbamato. El filtrado acuoso se desechó, y el filtrado orgánico se lavó con 500 ml adicionales de HCl 1 N, seguido de agua (5 x 500 ml). Se añadió heptano (100 ml) a la fase orgánica, que se lavó adicionalmente con agua (2 x 500 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetato de isopropilo (100 ml) y se añadió heptano (300 ml). Se formaron gradualmente cristales durante 1 hora, formando un precipitado blanco que se recogió mediante filtración, aclarando con 25 % acetato de isopropilo / heptano (100 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo caliente se suspendió en 25 % acetato de isopropilo / heptano (100 ml) y se filtró en caliente. A medida que el filtrado se enfrió, más sólidos precipitaron, que se recogieron mediante filtración y se combinan con la primera cosecha. Este material todavía contenía aproximadamente 5 % de subproducto bis-carbamato, que no podía eliminarse fácilmente mediante filtración. A continuación, el sólido se suspendió en diclorometano (200 ml) y se sometió a filtración a través un tapón con 1,6 kg de gel de sílice, eluyendo el bis-carbamato restante con diclorometano y el producto con 20 % de acetato de etilo / diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (71 g). CLEM *m/z* = 358,2 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 ppm (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = -1,73 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = -1,83 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,6 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,35 (m, 4H).

Etapas E: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-clorofenil)(fenil)carbamoil)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo.

En un reactor de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador, un termopar, un baño de refrigeración, un embudo de adición y una entrada para nitrógeno se introdujeron ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil-3-fluorofenil(fenil)carbamato (8 g, 22,38 mmol). Esto se disolvió en diclorometano (150 ml). La mezcla se enfrió y se agitó bien a 4 °C en un baño de isopropanol/ hielo. Se añadió diacetoxiurodio (0,5 g, 1,12 mmol). Una vez completada la adición, el diazoacetato de etilo (3,69 g, 32,34 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml) y se añadió a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C y el progreso de la reacción se siguió mediante CLEM. Basándose en la CLEM se añadió diazoacetato de etilo (0,63 g, 5,52 mmol), seguido de más diazoacetato de etilo (0,710 g, 6,22 mmol) disuelto en diclorometano (15 ml) por separado a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C hasta que la CLEM mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite (35 g) para eliminar el catalizador. Después, se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato magnésico (15 g) y se filtró. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un aceite (9,9 g), que aún contenía

una pequeña cantidad de diazoacetato de etilo y se usó sin purificación adicional. CLEM m/z = 444,5 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82-0,96 ppm (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,14 Hz, 1H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,57-1,78 (m, 4H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,14 (c, J = 7,07 Hz, 3H), 4,23 (c, J = 7,07 Hz, 1H), 7,5 a 7,11 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 10,64, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,36-7,45 (m, 3H).

5 Etapa F: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

En un reactor de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador, un termopar, un baño de aceite de calentamiento, un embudo de adición y una entrada para nitrógeno se introdujeron 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de etilo (9,9 g, 22,32 mmol), que se disolvió en acetonitrilo (150 ml). A esta mezcla se añadió bromuro de litio (19,58 g, 225,00 mmol). Una vez completada la adición, se añadió trietilamina (6,84 g, 67,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. El progreso de la reacción se siguió mediante CLEM. Basándose en la CLEM, el material de partida se consumió en 2 horas. El disolvente se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se hizo ácida con ácido clorhídrico (3 M, 7,8 ml). Los sólidos precipitados se filtraron y el sólido húmedo se disolvió en acetato de isopropilo (200 ml). La capa de acetato de isopropilo se secó sobre sulfato de magnesio (15 g), se filtró y se eliminó el disolvente. El residuo se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (9,2 g). CLEM m/z = 416,4 $[M + H]^+$; RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81-0,96 ppm (m, 4H), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,55-1,77 (m, 4H), 3,25 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,5 a 7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 10,64, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H), 12,53 (sa, 1 H)

20 Etapa G: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético, sal de sodio

En un reactor de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador, un termopar, un baño de aceite de calentamiento, un embudo de adición y una entrada para nitrógeno se introdujeron 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de etilo (9,2 g, 22,83 mmol) y 2-propanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 30 °C (temperatura del baño), hasta que todo el ácido se disolvió completamente. A la solución de color naranja, se añadió hidróxido de sodio (1 M, 22 ml, 22 mmol) lentamente manteniendo la temperatura aproximadamente a 25 °C. La sal de sodio separa en forma de cristales. La suspensión espesa se agitó a 25 °C durante 2 horas y después se enfrió en un baño de agua con hielo durante 40 minutos. Los sólidos se filtraron y se secaron en un horno de vacío a 40 °C durante la noche hasta que la mayoría del 2-propanol residual se retiró para proporcionar el compuesto del título (7,4 g). CLEM m/z = 416,5 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77-0,95 (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 4H), 3,19 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,93 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 7,5-7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 10,64, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H).

35 Ejemplo 1.104 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

A 5,0 g de 3-fluorofenil(fenil)carbamoilato de ((1*r*,4*r*)-4 (hidroximetil)ciclohexil metilo se añadió tolueno (30 ml), NaOH al 50 % (28 ml), bromuro de tetrabutilamonio (2,3 g) y terc bromoacetato de butilo (10,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 7 horas y se controló mediante CL-EM para dar 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil) metoxi) acetato de *terc*-butilo. Después, la mezcla se calentó a 50-60 °C durante aproximadamente 4 horas y se controló mediante CL-EM para dar ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético (Compuesto 23). Después, la mezcla se acidificó con HCl 12 N y se separaron las fases. La capa orgánica se concentró y el residuo se suspendió en alcohol isopropílico (20 ml). A continuación se añadió 50 % de hidróxido sódico (~ 1 ml) y agua (4 ml) a 50-60 °C. La mezcla se agitó a 40-50 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con alcohol isopropílico (10 ml). El sólido se secó a presión reducida a 50 °C para dejar el compuesto del título (4,0 g, 66 %). CLEM m/z = 416,5 $[M-Na+H]^+$.

50 Ejemplo 1.105 de referencia: Preparación de 4-cloro-*N*-fenilalanina.

Método 1.

Una solución de 4-cloroanilina (25,5 g, 200 mmol), bromobenceno (31,4 g, 200 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] paladio (II) diclorometano (4,9 g, 6,0 mmol) en tolueno anhidro (500 ml) que contenía *terc*-butoxido sódico (38,4 g, 400 mmol) se sometió a reflujo en N_2 durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta que comenzó a solidificar, y después se añadió agua (400 ml), y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se pasó a través de un tapón de sílice eluyendo con tolueno. El disolvente se eliminó para dar un sólido de color ámbar rojizo claro (35,3 g). CLEM m/z = 204,4 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00 ppm (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

Método 2.

Una solución de 4-bromoclorobenceno (38,3 g, 200 mmol), anilina (18,6 g, 200 mmol), y aducto de

dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) diclorometano (4,9 g, 6,0 mmol) en tolueno anhidro (500 ml) que contenía *tert*-butoxido sódico (38,4 g, 400 mmol) se sometió a reflujo en N₂ durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta que comenzó a solidificar, y después se añadió agua (400 ml), y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se pasó a través de un tapón de sílice eluyendo con tolueno. El disolvente se eliminó para dar un sólido de color ámbar rojizo (37,2 g). CLEM *m/z* = 204,4 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 ppm (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

Ejemplo 1.106 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

Método 1.

Etapas A: Preparación de 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metilo.

4-cloro-*N*-fenilaniolina (15,0 g, 73,6 mmol), fosfato de potasio tribásico, (polvo fino, 4,69 g, 22,1 mmol), *N*, *N*-carbonildiimidazol (13,14 g, 81 mmol) y acetonitrilo (75 ml) se cargaron en un matraz de reacción cilíndrico, con camisa, de cuatro bocas y de 500 ml equipado con un agitador mecánico y un condensador. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C en nitrógeno y se controló mediante HPLC. Después de aproximadamente 2,5 horas, la HPLC mostró una conversión > 98 % en el intermedio *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida. Después de aproximadamente 5,5 horas, a la mezcla de reacción se añadió una solución de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (37,2 g, 258 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a 65 °C durante 20 min. La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante la noche. La HPLC mostró una conversión de aproximadamente un 98 % en el producto requerido. La mezcla se filtró, y la torta se lavó con acetonitrilo (2 x 25 ml). El filtrado se concentró a presión reducida (40 °C, 32 torr) y se recogieron 124,125 g de destilado. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y esta mezcla se concentró a presión reducida (40 °C, 32 torr) y se recogieron 35,184 g de destilado. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche para dar una pasta blanca. La mezcla se filtró y la torta se lavó con 25 % de acetonitrilo/agua (2 x 75 ml). El sólido se secó en un horno de vacío para dejar un sólido blanco (22,271 g); 94,8 % de pureza por área del pico de la HPLC. CLEM *m/z* = 374,3 [M + H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 4 H) 1,23 (dd, J = 6,22, 3,51 Hz, 1 H) 1,47 (dd, J = 6,32, 2,91 Hz, 1 H) 1,56-1,76 (m, 4 H) 3,20 (t, J = 5,78 Hz, 2 H) 3,92 (d, J = 6,13 Hz, 2 H) 4,33 (t, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,28-7,35 (m, 5 H) 7,38-7,47 (m, 4 H).

Etapas B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

En un matraz de 1 l de 3 bocas equipado con un agitador superior se introdujo ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil-4-clorofenil(fenil)carbamat (30 g), TBAB (7,8 g) y tolueno (180 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió NaOH al 50 % (180 ml) seguido de la adición de bromoacetato de *tert*-butilo (17,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. A continuación, la mezcla se calentó a 50-60 °C durante 4 horas. Después, la mezcla se neutralizó con HCl concentrado (300 ml). La mezcla se filtró y el filtrado resultante se separó en dos fases. La capa acuosa dividió y se extrajo con tolueno (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con alcohol isopropílico (150 ml) para eliminar el tolueno restante. Se añadió alcohol isopropílico (150 ml) para disolver el residuo y a esta solución se añadió una solución de NaOH al 12,5 % (17 ml) para dar un pH de 7-8. El precipitado resultante se recogió por filtración y la torta del filtro se disolvió en agua / acetona (280 ml; 1: 1) a 55-60 °C. La solución se filtró y el filtrado se diluyó con acetona (320 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión espesa resultante se enfrió hasta 0-5 °C y después se filtró. La torta del filtro se suspendió en acetonitrilo (400 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró. La torta del filtro se secó a 60-70 °C a presión reducida para dar el producto deseado (21,1 g); > 99 % de pureza por área del pico HPLC. CLEM *m/z* = 432,3 [M-Na+H]⁺.

Método 2.

Etapas A: Preparación de 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metilo.

Un reactor de 50 litros revestido de vidrio y equipado con agitación superior, control de temperatura de la camisa, y una atmósfera de nitrógeno, se cargó con (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (3,97 kg) y acetonitrilo (12,71 kg). Los contenidos del reactor se agitaron a 130 rpm y se calentaron a 63 °C durante 1,2 horas para lograr la disolución. La mezcla se enfrió hasta <40 °C y luego se filtró. El filtrado se almacenó en una bombona. En un reactor de 50 litros revestido de vidrio y equipado con agitación superior, control de temperatura de la camisa, y una atmósfera de nitrógeno se cargaron 4-cloro-*N*-fenilaniolina (1,60 kg), K₃PO₄ (0,50 kg), CDI (1,41 kg) y acetonitrilo (6,29 kg). Los contenidos del reactor se agitaron a 130 rpm y se calentaron de 65 °C a 70 °C durante 3 horas, después de lo cual la conversión de 4-cloro-*N*-fenilaniolina en *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida fue de 98,0 % por área del pico HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a menos de 40 °C y la solución de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol en acetonitrilo preparada antes se añadió a la mezcla. Los contenidos del reactor se agitaron a 130 rpm y se calentaron a de 65 a 70 °C durante 19 horas, después de lo cual la conversión de *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida en 4-clorofenil(fenil)carbamat de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo se verificó que era del 98,0 % por área del pico HPLC. Los contenidos del reactor se filtraron y la torta del filtro se enjuagó con acetonitrilo (2,00 kg).

El filtrado se transfirió de nuevo al reactor y la mayoría del acetonitrilo (18,48 kg) se eliminó después a 22 °C mediante destilación a vacío a 80 mm Hg. Se añadió agua (5,34 kg) al reactor y 1,55 kg de la mezcla de agua / acetonitrilo se eliminó después mediante destilación a vacío a 29 °C y 70 mm Hg. Se añadió agua (5,34 kg) al reactor y el producto precipitó durante la adición. La mezcla resultante se agitó a de 20 °C a 25 °C durante 13 horas. El producto precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo acuoso en dos porciones (1,59 kg acetonitrilo se disolvieron en 6,00 kg de agua). El producto se secó a presión reducida a <60 °C (hasta la pérdida por desecación fue de <2 % en peso) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,29 kg, rendimiento del 78 %; 97 % de pureza por el pico de HPLC área.)

10 **Etapla B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.**

En un reactor de 50 litros revestido de vidrio y equipado con agitación superior, control de temperatura de la camisa, y una atmósfera de nitrógeno se cargaron 4-clorofenil (fenil) carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (1,70 kg), bromuro de tetrabutilamonio (0,44 kg) y tolueno (7,36 kg). La mezcla se agitó durante 1 hora a 20 °C. A la solución resultante se añadió 50 % en peso de hidróxido de sodio acuoso (15,34 kg) y la temperatura de la camisa se fijó a 10 °C. Después, se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (1,33 kg) suficientemente despacio como para mantener la mezcla de reacción agitada a 5-15 °C con enfriamiento camisa del reactor. La mezcla se agitó a 5-15 °C durante 8,1 horas. La conversión de 4-clorofenil(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil) metoxi)acetato de *terc*-butilo fue > 90,0 % por área del pico HPLC. Los contenidos del reactor se calentaron a 50-60 °C durante 7,2 horas. La conversión de (((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo en ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético fue > 90,0 % por área del pico HPLC. Los contenidos del reactor se enfriaron después hasta 15 °C y a la mezcla se añadió ácido clorhídrico concentrado (18,87 kg) a una velocidad lo suficientemente lenta como para mantener una temperatura interna <50 °C. La mezcla se filtró para eliminar el cloruro de sodio sólido del reactor. El filtrado se separó en dos fases y se eliminó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con tolueno (4,55 kg). Las fases orgánicas se combinaron y la mezcla se destiló a 30 °C y 40 mm Hg para eliminar la mayor parte del tolueno. Después se cargó IPA (6,75 kg) en el reactor y la solución resultante se destiló a 28 °C y 40 mm Hg para eliminar el disolvente (5,05 Kg). Se cargó IPA (6,68 kg) una segunda vez en el reactor y la mezcla resultante se destiló al vacío a 37 °C y 40 mm Hg para eliminar el disolvente (4,98 kg). Después se cargó IPA (6,77 kg) en el reactor una tercera vez y los contenidos del reactor se calentaron hasta 40 °C. Se añadió hidróxido de sodio (12,5 %, 0,87 kg) al reactor. La mezcla resultante tenía un pH de 7. La mezcla se agitó a 155 rpm durante 2 horas a 40 °C. El producto precipitó, y el sólido se filtró. La torta del filtro se lavó con IPA (3,01 kg). La torta del filtro se transfirió a un reactor con acetona (6,27 kg) y agua (7,95 kg) y la mezcla se calentó a 59 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado y el filtrado se transfirió a un reactor. Se añadió acetona (15,82 kg) y la mezcla se agitó durante 66 horas a 20 °C. Los contenidos del reactor se agitaron adicionalmente a 0 °C durante 2 horas, se filtraron y la torta del filtro se lavó con acetona (3,2 kg). La torta del filtro se transfirió después al reactor con la ayuda de acetonitrilo (17,79 kg). Los contenidos del reactor se agitaron a 100 rpm y 20 °C durante 18,5 horas. La suspensión espesa se filtró y la torta se lavó con dos porciones de acetonitrilo (10,26 kg en total). El sólido se secó a 65 °C a 70 °C a presión reducida durante 27 horas y después se tamizó a través de un tamiz de malla 1,18 mm. El producto se secó adicionalmente a presión reducida a <70 °C a un nivel de acetonitrilo <2.000 ppm, para dejar el compuesto del título como un sólido de color blanco a blanquecino (0,65 kg, rendimiento del 32 %; 98,8 % de pureza por área del pico HPLC .)

45 **Ejemplo 1.107 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico hidrato.**

El 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato sódico se suspendió en agua durante 3 días a 40 °C, y después se filtró para dar el compuesto del título como un sólido. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 12) muestra una pérdida de peso de alrededor de 13 %, lo que indica que el compuesto es un hidrato. El patrón de PXRD para el hidrato se muestra en la Figura 13.

Ejemplo 1.108 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico hidrato.

El 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico bruto (0,422 g) se suspendió en agua (10 volúmenes) y se calentó hasta 85 °C (baño). El 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico no se disolvió. Se añadió etanol (8,5 volúmenes) y se formó una solución. La solución se filtró en caliente, el solvato cristalizó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. Los sólidos se secaron en horno de vacío a 45 °C durante la noche. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 14) muestra una pérdida de peso de alrededor de 4,3 %, lo que indica que el compuesto es un monohidrato. El patrón de PXRD se muestra en la figura 15.

Ejemplo 1.109 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato magnésico, solvato.

A una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético en IPA (64,456

mg / ml) a temperatura ambiente se añadió $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ (solución acuosa, 2,13 M) para lograr una proporción de 1: 2 entre magnesio y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético. No se produjo precipitación, por lo que la solución se dejó evaporar hasta sequedad para producir un sólido cristalino. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 16) muestra una pérdida de peso de alrededor de 18,9 %, lo que indica que el compuesto es un solvato. El patrón de PXRD para el solvato se muestra en la Figura 17.

Ejemplo 1.110 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato potásico, solvato.

A una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético en IPA (64,456 mg / ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (solución acuosa, 2,19 M) para lograr una proporción de 1: 1 entre potasio y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético. Se formó un precipitado después de ~ 15 minutos y el sólido se aisló por filtración. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 18) muestra pérdidas de peso de aproximadamente 2,0 % por debajo de aproximadamente 93 °C y aproximadamente un 3,8 % más por debajo de aproximadamente 177 °C, lo que indica que el compuesto es un solvato. El patrón de PXRD para el solvato se muestra en la Figura 19.

Ejemplo 1.111 de referencia: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato cálcico, solvato.

A una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético en IPA (64,456 mg / ml) a temperatura ambiente se añadió $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (solución acuosa, 2,13 M) para lograr una proporción de 1: 2 entre calcio y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético. Se formó un precipitado blanco inmediatamente. El sólido se aisló mediante filtración. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 20) muestra una pérdida de peso de alrededor de 8,2 %, lo que indica que el compuesto es un solvato. El patrón de PXRD para el solvato se muestra en la Figura 21.

Ejemplo 1.112 de referencia: Preparación de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)etanosulfónico (Compuesto 99).

Método 1.

El ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (0,30 g, 0,695 mmol) se disolvió en SOCl_2 (5,0 ml, 68,5 mmol) (se observó burbujeo). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas y después se concentró y se secó durante la noche a presión reducida. El 4-clorofenil(fenil)carbamoiloxi de ((1*r*,4*r*)-4-(((2-cloro-2-oxoetoxi)metil)ciclohexil)metilo se disolvió en THF (2 ml) con calentamiento suave. A esto se añadió una solución de ácido 2-aminoetanosulfónico (0,113 g, 0,903 mmol) e hidróxido de sodio (0,038 g, 0,938 mmol) en agua (0,6 ml). La reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70,1 mg, 18,35 %). Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$: 538,2, hallado: CLEM m/z = 539,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,78-0,970 (m, 4H) 1,37-1,52 (m, 2H) 1,52-1,62 (m, J = 7,83 Hz, 2H) 1,67-1,77 (m, 2H) 2,54 (t, J = 6,44 Hz, 2H) 3,21 (d, J = 6,32 Hz, 2H) 3,37 (c, J = 5,81 Hz, 2H) 3,76 (s, 2H) 3,90 (d, J = 6,06 Hz, 2H) 7,22-7,34 (m, 5H) 7,35-7,48 (m, 4H) 7,91 (sa, 1H).

Método 2.

A una solución de sodio 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (5 ml) y H_2O (2,5 ml), se añadió 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (16,87 mg, 0,11 mmol) seguido de ácido 2-aminoetanosulfónico (13,79 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y después se secó con MgSO_4 . La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg). Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$: 538,2, hallado: CLEM m/z = 539,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,73-1,85 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 2H), 1,50-1,52 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,89 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,27-7,49 (m, 4H), 7,85 (a, 1H).

Ejemplo 1.113 de referencia: Preparación de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acético (Compuesto 100).

El ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (0,30 g, 0,695 mmol) se disolvió en SOCl_2 (5,0 ml, 68,5 mmol) (se observó burbujeo). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas y después se concentró y se secó durante la noche a presión reducida. El 4-clorofenil(fenil)carbamoiloxi de ((1*r*,4*r*)-4-(((2-cloro-2-oxoetoxi)metil)ciclohexil)metilo se disolvió en THF (2 ml) con calentamiento suave. A la solución resultante se añadió una solución de glicina (0,052 g, 0,688 mmol) e hidróxido sódico (0,030 g, 0,757 mmol) en agua (0,6 ml). La reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del

título en forma de un sólido blanco (20,0 mg, 5,88 %). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$: 488,2, hallado: CLEM m/z = 489,2 $[M + H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80-0,97 (m, 4H), 1,40-1,53 (m, J = 29,68 Hz, 2H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 3,25 (d, J = 6,57 Hz, 2H) 3,78 (d, J = 6,06 Hz, 2H) 3,84 (s, 2H) 3,90 (d, J = 6,06 Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 5H) 7,34-7,46 (m, 4H) 7,80 (sa, J = 5,81, 5,81 Hz, 1H).

Ejemplo 1.114 de referencia: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 98)

Etapas A: Preparación de *terc*-butil-(4-yodofenoxi)dimetilsilano.

4-yodofenol (1,0 g, 4,55 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,685 g, 4,55 mmol) e imidazol (0,309 g, 4,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción finalizada se repartió entre agua (30ml) y diclorometano (30 ml). Se eliminó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía (0-10 % EtOAc / hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,45 g, 94 %).

Etapas B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((clorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

2-(((1*r*,4*r*)-4 (hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (2,4 g, 9,29 mmol) y 4-clorofenilisocianato (1,712 g, 11,15 mmol) se disolvieron en diclorometano (20 ml). Después, se añadió piridina (1,503 ml, 18,58 mmol). La reacción calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 % EtOAc / hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,45 g, 36,4 %).

Etapas C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)-(4-hidroxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

El 2-(((1*r*,4*r*)-4 - ((4-clorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de *terc*-butilo (100 mg, 0,243 mmol), *terc*-butil-(4-yodofenoxi)dimetilsilano (81 mg, 0,243 mmol), fosfato de potasio (103 mg, 0,486 mmol), yoduro de cobre (I) (23,12 mg, 0,121 mmol), y trans-1,2-diaminociclohexano (29,2 μ l, 0,243 mmol) en dioxano (1,6 ml) se calentaron a 150 °C durante 5 horas en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de $MgSO_4$, se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % EtOAc / hexanos). El material purificado se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa (30-85 % de MeOH / H_2O , 30 min).

Ejemplo 1.115: Ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 22).

En un matraz de 1 l de 3 bocas equipado con un agitador superior se introdujo ((1*r*,4*r*)-4 (hidroximetil)ciclohexil)metil-4-clorofenil(fenil)carbamoilo (30 g), TBAB (7,8 g) y tolueno (150 ml). A la solución resultante se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (17,8 ml). La mezcla se enfrió a 5-10 °C antes de añadir lentamente hidróxido de sodio al 50 % (180 ml). La mezcla se agitó a 3-10 °C durante 7 horas, se dejó reposar a 18-24 °C durante la noche, y después se calentó a 45-50 °C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se acidificó con HCl conc. (~260 ml) a pH 2. La mezcla se filtró y el filtrado se transfirió a un embudo separador. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo una vez más con tolueno (30 ml). La capa de tolueno combinada se evaporó hasta un aceite. Al aceite se añadió acetona acuosa al 25 % (90 ml) y solución de hidróxido de sodio 12,5 % (14 ml). El sólido resultante se filtró y la torta del filtro se recrystalizó en agua (60 ml) y acetona (300 ml). El material recrystalizado se suspendió en agua (100 ml) y se añadió HCl 2 N (30 ml) a pH 3. La mezcla se dejó en agitación durante la noche. La suspensión se filtró y la torta del filtro se resuspendió en agua (150 ml). La mezcla se agitó y se filtró y la torta del filtro se secó a 65 °C en un horno de vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (19,33 g, pureza por HPLC: 97,4 % en peso). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82-0,99 ppm (m, 4H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,52-1,80 (m, 4H), 3,26 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,39-7,50 (m, 4H), 12,51 (sa, 1H).

Ejemplo 2 de referencia: Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el Tiempo (HTRF®) para la determinación directa de AMPc

Los compuestos se seleccionaron según eran agonistas del receptor de prostaciclina humana (PGI₂) utilizando el ensayo HTRF® para la determinación directa de AMPc (Gabriel et al., ASSAY and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003) y las células CHO-K1 recombinantes se transfectaron de forma estable con el receptor de prostaciclina humano. Las células CHO-K1 se obtuvieron de ATCC® (Manassas, VA; N° de catálogo CCL-61). Se ha detectado un agonista del receptor de prostaciclina en el ensayo HTRF® para la medición directa de AMPc como un compuesto que aumenta la concentración de AMPc. El ensayo HTRF® también se utilizó para determinar los valores de CE_{50} para los agonistas de los receptores de prostaciclina.

Principio del ensayo: El kit de ensayo HTRF® se adquirió en Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; n° de catálogo 62AM4PEC). El ensayo HTRF® soportado por el kit es un inmunoensayo competitivo entre AMPc endógeno producido por las células CHO-K1 células y el trazador de AMPc marcado con el colorante d2. La unión del rastreador se visualiza mediante anticuerpos monoclonales anti-AMPc marcados con Cryptate. La señal específica (es decir, la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia, FRET) es inversamente proporcional a la concentración de AMPc no marcado en el patrón o la muestra.

Curva patrón: La proporción de fluorescencia (665 nm / 620 nm) de los patrones (AMPc 0,17 a 712 nM) incluidos en se calculó y se usó para generar una curva patrón de AMPc, según las instrucciones del fabricante del kit del ensayo. La proporción de la fluorescencia de las muestras (compuesto de ensayo o compuesto tampón) se calculó y se usa para deducir las concentraciones de AMPc respectivas por referencia a la curva patrón de AMPc.

Configuración del ensayo: El ensayo HTRF® se realizó utilizando un protocolo de dos etapas esencialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit, en 20 µl de volumen total por pocillo en formato de placa de 384 pocillos (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; n° de catálogo 6008280). A cada uno de los pocillos experimentales se transfirieron 3.000 células recombinantes CHO-K1 en 5 µl de tampón de ensayo (solución salina tamponada con fosfato que contiene cloruro de calcio y cloruro de magnesio (Invitrogen, Carlsbad, CA; n° de catálogo 14040) suplementado con IBMX (100 µM) y rolipram (10 µM) (inhibidores de la fosfodiesterasa; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; n° de catálogo I5879 y n° de catálogo R6520, respectivamente) y 0,1 % de seroalbúmina bovina (BSA), fracción V, (Sigma-Aldrich; n° de catálogo A3059)), seguido del compuesto de ensayo en tampón de ensayo 5 µl o 5 µl de tampón de ensayo La placa se incubó después a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, a cada pocillo se añadieron 5 µl de conjugado de AMPc-d2 en tampón de lisis y 5 µl de Cryptate conjugado en tampón de lisis de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. A continuación, la placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se leyó la placa de ensayo.

Lectura del ensayo: La lectura del HTRF® se realizó utilizando un lector de microplacas PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) o EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

Ciertos compuestos descritos en el presente documento y sus correspondientes valores de actividad se muestran en la TABLA B.

TABLA B

N° de Compuesto	CE ₅₀ del receptor de PGI ₂ humano (nM) (HTRF®)
6	61,09
35	56,89
55	5,14
71	19,10

Otros determinados compuestos descritos en el presente documento tenían valores de actividad variables de aproximadamente 2,7 nM a aproximadamente 2,65 µM en este ensayo.

Ejemplo 3 de referencia: Ensayo de inhibición de la agregación de plaquetas humanas

La sangre recogida de voluntarios humanos sanos en una solución acuosa de citrato trisódico se centrifugó a 150 g durante 15 minutos y la capa superior se recuperó para obtener plasma rico en plaquetas (PRP). La sangre residual se centrifugó a 3.000 g durante 10 minutos y se recogió el sobrenadante como plasma pobre en plaquetas (PPP). La concentración de plaquetas en el PRP se determinó usando el contador de partículas Beckman Coulter de serie Z (Beclanan, Fullerton, CA) y se ajustó a 250.000 plaquetas / µl utilizando PPP. 480 µl de PRP se preincubaron a 37 °C y se agitaron a 1.200 rpm con 10 µl de la solución acuosa del compuesto de ensayo durante 1 minuto antes de la inducción de la agregación mediante la adición de 10 µl de solución de adenosín difosfato acuoso (ADP) para ajustar la final la concentración final de ADP en el PRP a 1×10^{-5} M. La amplitud máxima de respuesta de agregación en menos de 3 minutos se determinó y se midió por triplicado usando el agregómetro modelo 490 de Chronolog (Chronolog Corp., Havertown, PA). El porcentaje de inhibición de la agregación se calculó a partir de la disminución máxima de la densidad óptica del control (adición de agua en lugar de la solución de compuesto de ensayo) de la muestra y de las muestras que contienen el compuesto de ensayo. El compuesto de ensayo se añadió para ajustar la concentración final al intervalo de 10^{-9} a 10^{-4} M, y los valores de CI₅₀ se determinaron mediante el porcentaje de inhibición de la agregación a cada concentración. Los resultados se muestran en la tabla C.

TABLA C

N° de Compuesto	CI ₅₀ (nM) de PRP humano
2	73
30	210
50	12,6
88	70

Otros determinados compuestos descritos en el presente documento tenían valores de actividad variables de aproximadamente 10,5 nM a aproximadamente 1,59 µM en este ensayo.

Es evidente que los compuestos de la presente invención inhiben notablemente la agregación plaquetaria en PRP humano.

Ejemplo 4: Modelo de rata de hipertensión arterial pulmonar

Animales: Ratas Wistar macho (100-150 g al comienzo del estudio) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojaron a dos por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad- (40-60 %) y por temperatura (68-72 ° F) controladas con un ciclo de 12 horas de luz/ 12 horas de oscuridad (las luces encendidas a las 6:30 de la mañana) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604) y al agua. Se dejó a las ratas una semana de habituación a la instalación de animales antes de la prueba.

Modelo con monocrotalina en ratas: El modelo con monocrotalina en ratas (MCT) es un modelo estándar y ampliamente aceptado de hipertensión arterial pulmonar. La MCT induce daño endotelial pulmonar agudo asociado con inflamación vascular pulmonar. Posteriormente, las células musculares lisas de las arterias pulmonares proliferan, ocluyen los pequeños vasos pulmonares, lo que conduce a hipertensión arterial pulmonar grave, incluyendo hipertrofia ventricular derecha. (Véase, p. ej., Schermuly et al., Circ. Res., 2004, 94:1101-1108)

Las ratas recibieron aleatoriamente una sola inyección subcutánea de 60 mg / kg de MCT (Sigma, St. Louis, MO) o 0,9 % de solución salina (tratamiento simulado) y se les asignó a recibir la administración oral de 20 % de hidroxipropil beta-ciclodextrina (vehículo) o compuesto de ensayo (30 mg / kg; Figuras 7 y 8). Se utilizaron 10-11 ratas por grupo de tratamiento. 24 h después de la administración de MCT, el compuesto de ensayo o el vehículo se administró por sonda oral dos veces al día durante 21 días consecutivos. Se midieron los pesos de cámara del corazón el Día 22. Se anestesió a las ratas con pentobarbital intraperitoneal (50 mg / kg), la cavidad torácica se abrió y se extirpó el corazón. El ventrículo derecho se diseccionó del tabique y se pesó el ventrículo izquierdo y ambas partes. La proporción del peso del ventrículo derecho (VD) y del ventrículo izquierdo más el tabique (VI + S) (esta relación se indica como "VD / (VI + S)" en las Figuras 7 y 8) se calculó como un índice de la respuesta hipertrófica para la hipertensión arterial pulmonar inducida y, como tal, como un índice de la eficacia terapéutica de un compuesto de ensayo para la hipertensión arterial pulmonar.

Es evidente a partir de la inspección de las Figuras 7 y 8 que la administración oral del Compuesto 23 y el Compuesto 22 de referencia inhibía la respuesta hipertrófica a la hipertensión arterial pulmonar inducida y, como tal, demostró eficacia terapéutica para la hipertensión arterial pulmonar.

Ejemplo 5 de referencia: Difracción de rayos X en polvo.

Se recogieron los datos de la difracción de rayos X en polvo de datos (PXRD) en un difractómetro de polvo X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) con una fuente de Cu fijada en 45 kV y 40 mA, un filtro de Ni para eliminar la radiación Cu Kβ y un detector X'Celerator. El instrumento fue calibrado por el vendedor usando un polvo de silicio estándar NIST # 640c. La calibración se encontró que era correcta cuando se probó con el patrón NIST # 675 de difracción de bajo ángulo. Las muestras se prepararon para el análisis PXRD mediante la colocación de varios miligramos del compuesto como tal en un soporte de muestras y alisando lo más plana posible presionando el papel hacia abajo sobre la muestra con un objeto plano. Las muestras se analizaron utilizando una etapa de centrifugado de la muestra. Los barridos cubrían el intervalo de 5 a 40 ° 2θ. A Se usó un modo de barrido continuo con un tamaño de paso de 0,0170 ° 2θ. Los datos de difracción se vieron y analizaron con el Software X'Pert Data Viewer, versión 1.0a y el Software X'Pert HighScore, versión 1.0b. El patrón de PXRD para la forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico se muestra en la Figura 9. El patrón de PXRD para 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil) metoxi)hidrato de etilo se muestra en la Figura 9. El patrón de PXRD para un 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato hidrato se muestra en la Figura 15. El patrón de PXRD para un solvato de 2-(((1*r*, 4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoiloxi) metil) ciclohexil)metoxi) acetato de magnesio se muestra en la Figura 17. El patrón de PXRD para un solvato de 2-(((1*r*,4*r*) - 4 - (((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi) metil) ciclohexil) metoxi)acetato de potasio se muestra en la Figura 19. El patrón de PXRD para un solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil) metoxi)acetato de calcio se muestra en la Figura 21.

Ejemplo 6 de referencia: Calorimetría diferencial de barrido.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un TA instruments, Inc. DSC Q1000 o Q2000 a 10 °C / min. El instrumento lo calibró a esta velocidad de barrido el proveedor para la temperatura y la energía usando el punto de fusión y entalpía de fusión de un patrón de indio. Las muestras se prepararon tarando una tapa de del recipiente de muestras junto con un fondo del recipiente de muestras en una balanza Mettler Toledo c MX5. La muestra se coloca en la parte inferior de la bandeja de muestras tarada. La tapa de la bandeja de muestras se ajustó cómodamente en la parte inferior de la bandeja de muestras. La muestra y la bandeja se volvieron a pesar para obtener el peso de la muestra. Los acontecimientos térmicos (por ejemplo, temperatura de inicio, entalpía de fusión) se calculan utilizando

el software Universal Analysis 2000, versión 4.1D, Build 4.1.0.16. El termograma de DSC para la forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato sódico muestra en la Figura 11 superpuesto con el trazado del TGA.

5 Ejemplo 7 de referencia: Análisis Termogravimétrico.

El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó en un TA Instruments, Inc. TGA Q500 o Q5000. El instrumento está calibrado por el proveedor a 10 °C / min. para la temperatura utilizando el punto de curie de un patrón ferromagnético. La balanza se calibra con un peso estándar. La muestra se coloca en una bandeja para muestras abierta, previamente tarada en el equilibrio de TGA. Los acontecimientos térmicos, como la pérdida de peso, se calculan utilizando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1D, Build 4.1.0.16. El termograma de TGA para la forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato sódico muestra en la Figura 11 superpuesto con el trazado del DSC. El termograma TGA para 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico hidrato se muestra en la Figura 12. El termograma TGA para 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico hidrato se muestra en la Figura 14. El termograma TGA para 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio solvato se muestra en la Figura 16. El termograma TGA para el solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato potásico se muestra en la Figura 18. El termograma TGA para el solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio se muestra en la Figura 20.

Ejemplo 8 de referencia: Sorción de vapor dinámica (DVS).

La higroscopicidad se midió usando un analizador de humedad-sorción dinámica, VTI Corporation, SGA-100. La muestra se colocó como tal en un soporte de muestras tarado en la balanza VTI. Se realizó una etapa de secado a 40 °C y ~ 1 % de HR durante 60 a 120 minutos. Las condiciones isotermales son de 25 °C con etapas de 20 % de humedad relativa desde 10 % de humedad relativa hasta 90 % de humedad relativa y de nuevo a 10 % de HR. El peso se comprobó cada 2 minutos. El porcentaje de cambio del peso de <0,01 % en 20 minutos o 2 horas, lo que ocurra primero, se requiere antes de continuar a la etapa siguiente. El perfil de DVC para la forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato sódico muestra en la Figura 11.

Ejemplo 9 de referencia: Comparación entre especies del metabolismo en hepatocitos de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico.

Todos los hepatocitos sometidos a crioconservación se descongelaron y se diluyeron a una densidad celular deseada (1 x 10⁶ células / ml) de acuerdo con las directrices del proveedor (Xenotech) usando el kit de aislamiento de hepatocitos. La viabilidad celular se determinó por exclusión con azul tripán usando un hemocitómetro. Una mezcla típica de incubación contenía hepatocitos de ser humano, de mono cynomolgus, de perro beagle o de rata Sprague-Dawley (200.000 células / 199 µl) en pocillos designados de una placa de 48 pocillos con medio de incubación (medio de Waymouth exento de rojo fenol). La mezcla de incubación la placa se incubó a 37 °C, 5 % de CO₂, durante 5 min antes de iniciar la reacción con 1 µl de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico (Compuesto 22, sal de sodio) (100 µM de concentración final). Una placa de incubación se preparó para cada punto de tiempo (es decir, 0, 60, 120, y 240 minutos) con muestras que se prepararon por duplicado. Las incubaciones se realizaron a 37 °C, 5 % de CO₂ y humedad relativa del 100 % en una incubadora. En cada punto de tiempo, se retiró una placa de incubación de la incubadora, y la reacción se terminó mediante la adición de 400 µl de acetonitrilo que contenía un patrón interno. Para el punto de tiempo 0 minutos, las reacciones se mantuvieron en hielo antes de añadir la sal de sodio del Compuesto 22. Después de 5 minutos en hielo, la mezcla de reacción se terminó mediante la adición de 400 µl de acetonitrilo que contenía un patrón interno. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos de tiras con tapas, que se agitaron en vórtex durante 3 minutos y después se sometieron a ultrasonidos durante 3 minutos más. Las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 4.000 rpm y los sobrenadantes se utilizaron para la identificación de metabolitos.

Se identificaron dos metabolitos principales de la sal de sodio del compuesto 22 en los hepatocitos. El conjugado de taurina (Compuesto 99) se detectó en ser humano, monos, perros y ratas. El conjugado de glicina (Compuesto 100) sólo se detectó en humanos y monos.

Se usó fragmentación EM/ EM para identificar los metabolitos. La identidad del conjugado taurina del Compuesto 22 se confirmó mediante el pico característico *m/z* = 202, correspondiente al grupo (4-clorofenil)(fenil)amino y el pico *m/z* = 290, correspondiente al grupo 4 - ((2-oxo-2-(2-sulfonatoetilamino)etoxi)metil)ciclohexil)metilo. Véase la Figura 22. La identidad del conjugado de glicina del Compuesto 22 se confirmó mediante el característico *m/z* = 487 coherente con una adición de resto de glicina. Además, el patrón de fragmentación también mostró el pico característico de *m/z* = 202 pico, indicando que el resto (4-clorofenil)(fenil)amino estaba intacto. Véase la figura 23.

65 Ejemplo 10 de referencia: Metabolismo in vivo de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico en ratas.

En tres ratas macho Sprague-Dawley con el conducto biliar canulado se administraron dosis por vía intravenosa (i.v.) a 2,00 mg / kg. Además de las muestras de plasma, se obtuvieron de bilis y de orina 0-48 horas después de la dosis.

El ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)etanosulfónico (el conjugado de taurina del Compuesto 22) (Compuesto 99) es un metabolito principal de del 1-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato sódico en ratas. Se observó el conjugado taurina del Compuesto 22 en la bilis, pero no observó en la orina.

Ejemplo 11 de referencia: Farmacocinética en ratas ras la administración oral de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)etanosulfónico (Compuesto 99).

A ratas macho Sprague-Dawley (N = 3) se administró 1,25 mg / kg por vía oral (PO) de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)etanosulfónico (el conjugado de taurina de Compuesto 22) (Compuesto 99) formulado en 20 % de hidroxipropil ciclodextrina (HPCD) ya dosis de 1,00 ml / kg. Las muestras de sangre se obtuvieron de 0,100 a 21,0 horas después de la dosis para las mediciones de la concentración de fármaco en plasma. Se determinaron los niveles plasmáticos del conjugado de taurina del compuesto 22 y de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 22) usando un método selectivo de CL / EM / EM. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando análisis farmacocinético no compartimental.

El conjugado de taurina del Compuesto 22 mostró una exposición mínima y se convirtió en el Compuesto 22 después de una dosis de 1,25 mg / kg dosis oral en ratas. Las semividas en fase terminal (T_½) del Compuesto 22 y el conjugado taurina del Compuesto 22 fueron 3,51 y 3,24 horas, respectivamente. La C_{máx} del Compuesto 22 y del conjugado taurina del Compuesto 22 fueron 0,214 mg / ml a 2,67 horas y 0,00193 mg / ml a 3,33 h, respectivamente. Los valores AUC_{0-∞} del Compuesto 22 y el conjugado de taurina del Compuesto 22 eran 0,935 y 0,0119 horas-μg / ml, respectivamente. Véase la figura 24.

El tiempo hasta el T_{máx} (3 h) para el conjugado de taurina del Compuesto 22 se extendió en comparación con el T_{máx} (1,5 h) después de una dosis oral de 10 mg / kg del Compuesto 22. Véase la Figura 25.

Es evidente a partir de estos datos que el conjugado de taurina del Compuesto 22 puede actuar como un profármaco para el Compuesto 22.

Ejemplo 12: Estudio de solubilidad del excipiente y compatibilidad de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi)metil) ciclohexil) metoxi) acético (Compuesto 22) y 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloiloxi) metil) ciclohexil) metoxi) acetato sódico (Compuesto 22, sal de sodio).

Se midió la solubilidad de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil) (fenil)carbamoiloiloxi) metil) ciclohexil) metoxi) acético (Compuesto 22) y de 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil) (fenil)carbamoiloiloxi) metil) se midió ciclohexil) metoxi) acetato sódico (Compuesto 22, sal de sodio) en diversos excipientes. Los resultados del estudio de solubilidad se presentan en la tabla siguiente.

Disolventes:	Solubilidad (mg/ml)	
	Sal de sodio del compuesto 22 (*)	Compuesto 22
Aceite de maíz	<0,10	0,93
Aceite de cártamo	<0,10	0,82
Labrasol	12,98	54,1
Cremophor RH 40	7,82	44,8
Imwitor 742	16,20	37,4
TPGS 1000	2,55	35,0
Gelucire 44/14	1,61	43,4
PEG400	4,85	44,6
Lauroglicol 90	0,26	46,6
PEG6000	<10	> 20
Gelucire 50/13	<10	> 20
(*) compuesto de referencia		

Como puede verse a partir de la tabla anterior, se observó que el Compuesto 22 era generalmente más soluble que la sal de sodio del Compuesto 22 en los excipientes probados.

Se analizó la estabilidad del Compuesto 22 en tres de los excipientes. Las soluciones del Compuesto 22 en Cremophor RH 40, Imwitor 742 y 1000 TPGS no mostraron degradación o pérdida de API ensayo observable después de cuatro semanas en un vial de vidrio a 50 °C.

Basándose en parte en los datos de solubilidad y estabilidad anteriores, es evidente que el Compuesto 22 es adecuado

para la formulación en medios líquidos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético, hidrato o solvato del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 adecuada para administración oral.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).
4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la HAP es:
 - HAP idiopática;
 - HAP familiar;
 - HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;
 - HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo;
 - HAP asociada a hipertensión portal;
 - HAP asociada a infección por VIH;
 - HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina;
 - HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria;
 - HAP asociada a esplenectomía;
 - HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa;
 - HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP); o
 - HAP asociada a hemangiomas capilar pulmonar (HCP) en un individuo.
5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la HAP es HAP idiopática.
6. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la HAP es HAP familiar.
7. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la HAP es HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.
8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la HAP es HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo.
9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la HAP es HAP asociada a infección por VIH o a la ingestión de un fármaco o una toxina.
10. Uso de un compuesto seleccionado de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético y solvatos e hidratos del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP).
11. Uso según la reivindicación 10, en donde la HAP es:
 - HAP idiopática;
 - HAP familiar;
 - HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;
 - HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo;
 - HAP asociada a hipertensión portal;
 - HAP asociada a infección por VIH;
 - HAP asociada a la ingestión de un fármaco o una toxina;
 - HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria;
 - HAP asociada a esplenectomía;
 - HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa;
 - HAP asociada a enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP); o
 - HAP asociada a hemangiomas capilar pulmonar (HCP) en un individuo.
12. Uso según la reivindicación 10, en donde la HAP es HAP idiopática o HAP familiar.

13. Uso según la reivindicación 10, en donde la HAP es HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis o en donde la HAP es HAP asociada a una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto del tabique auricular (DTA), defecto del tabique ventricular (DTV) y conducto arterial persistente en un individuo.

5

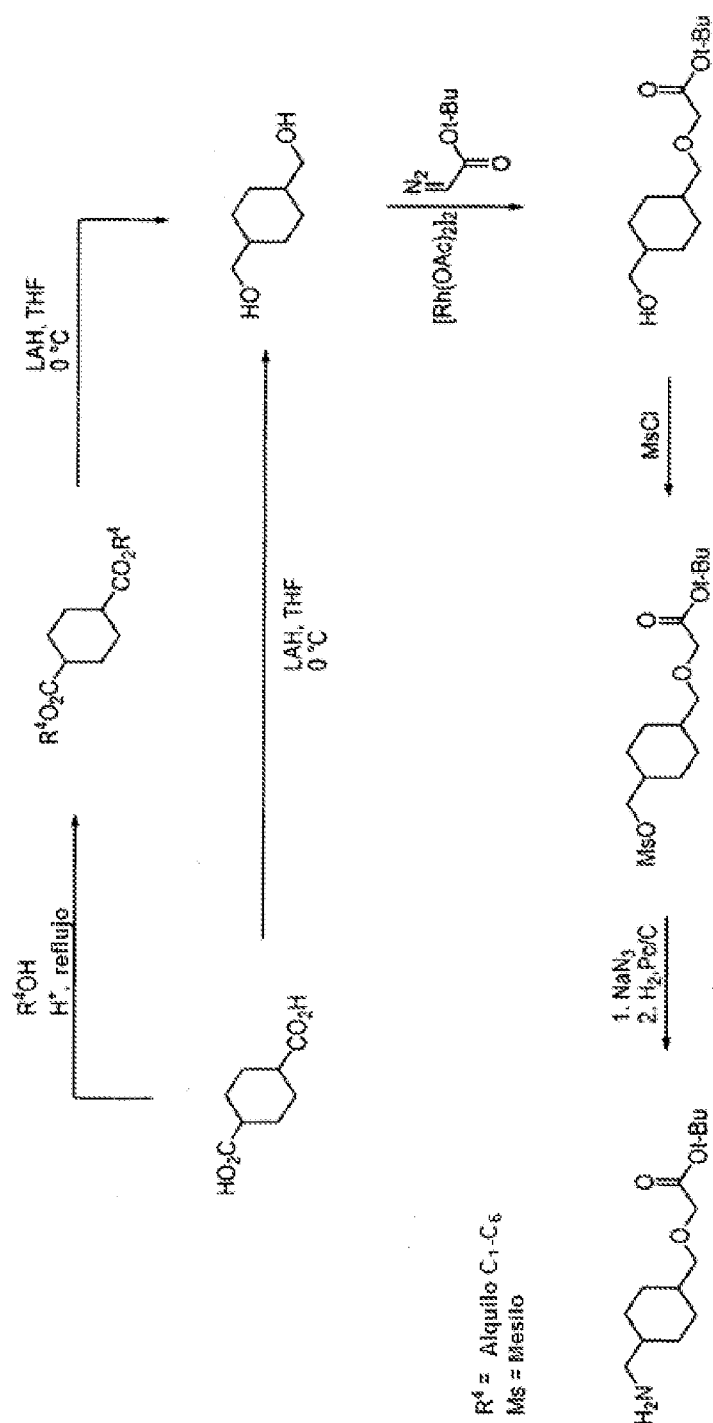


FIG. 1

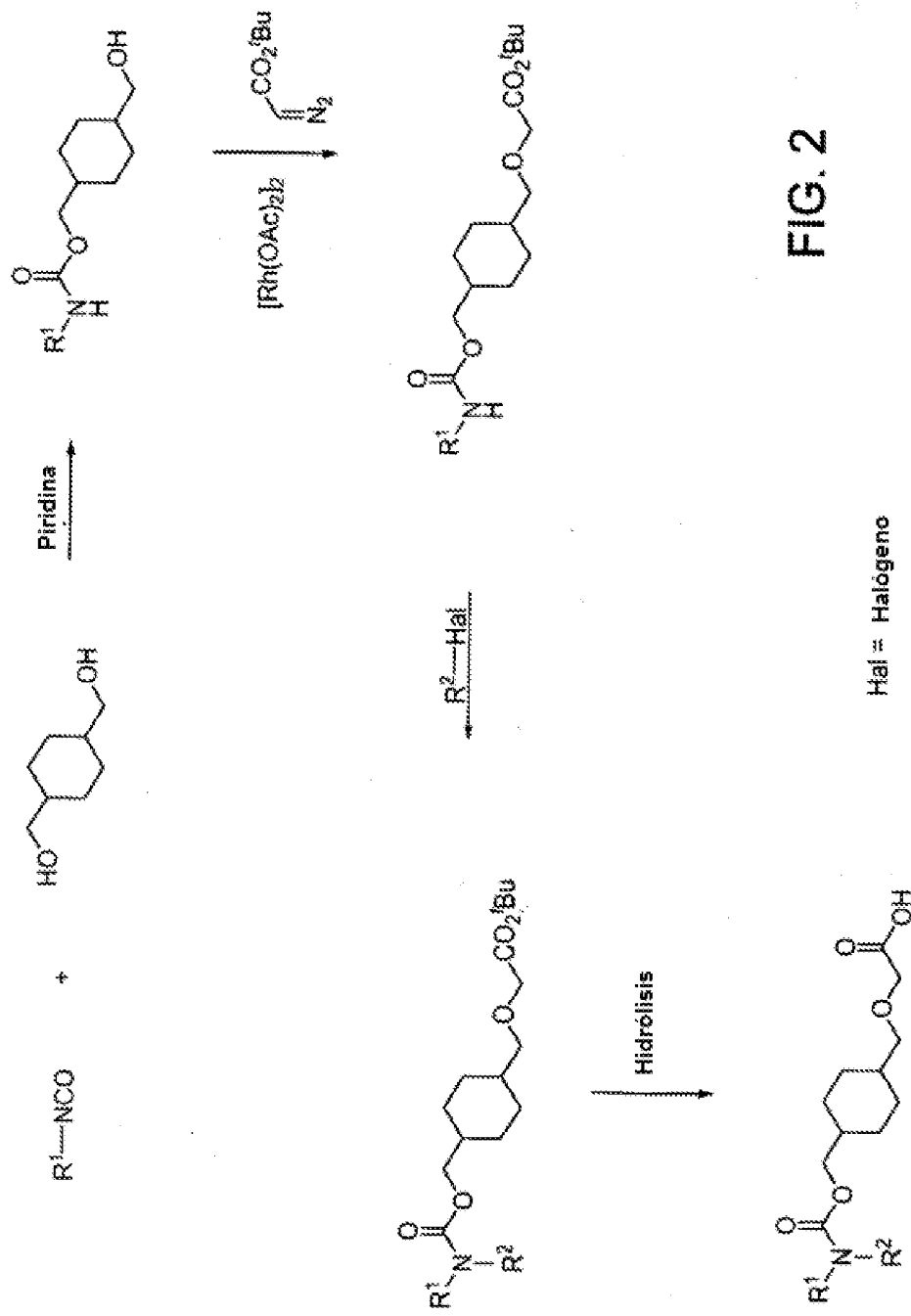


FIG. 2

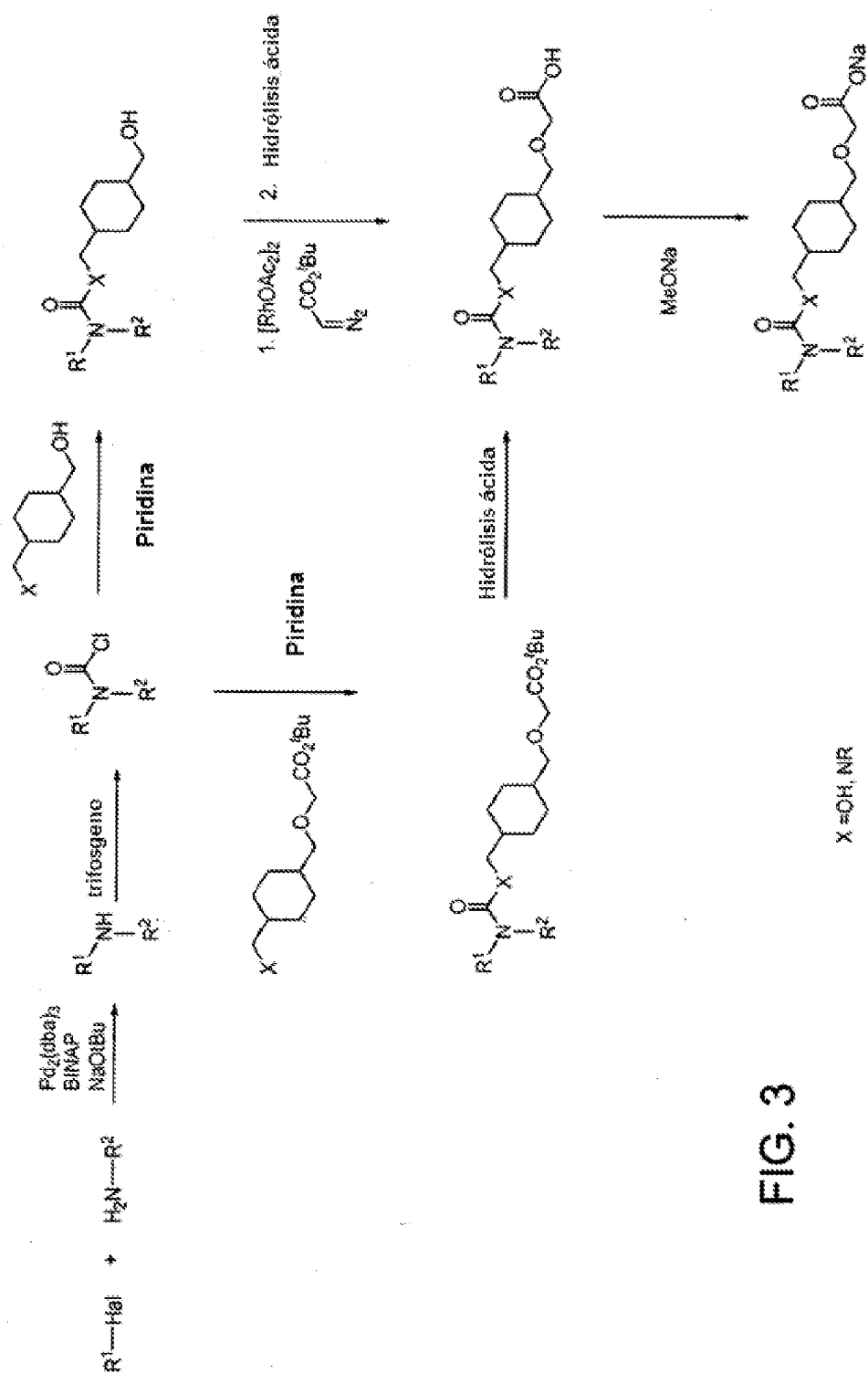


FIG. 3

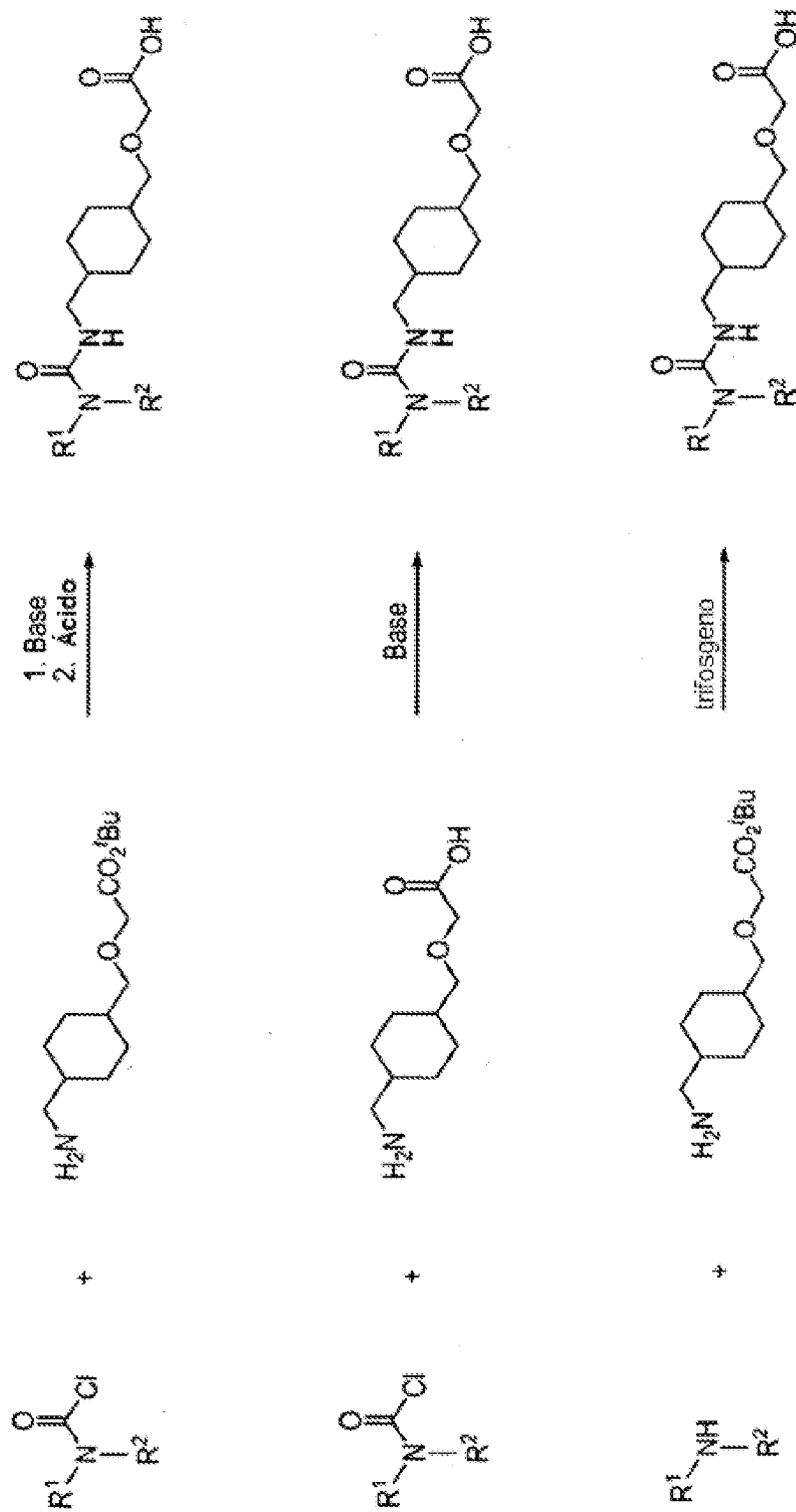


FIG. 4

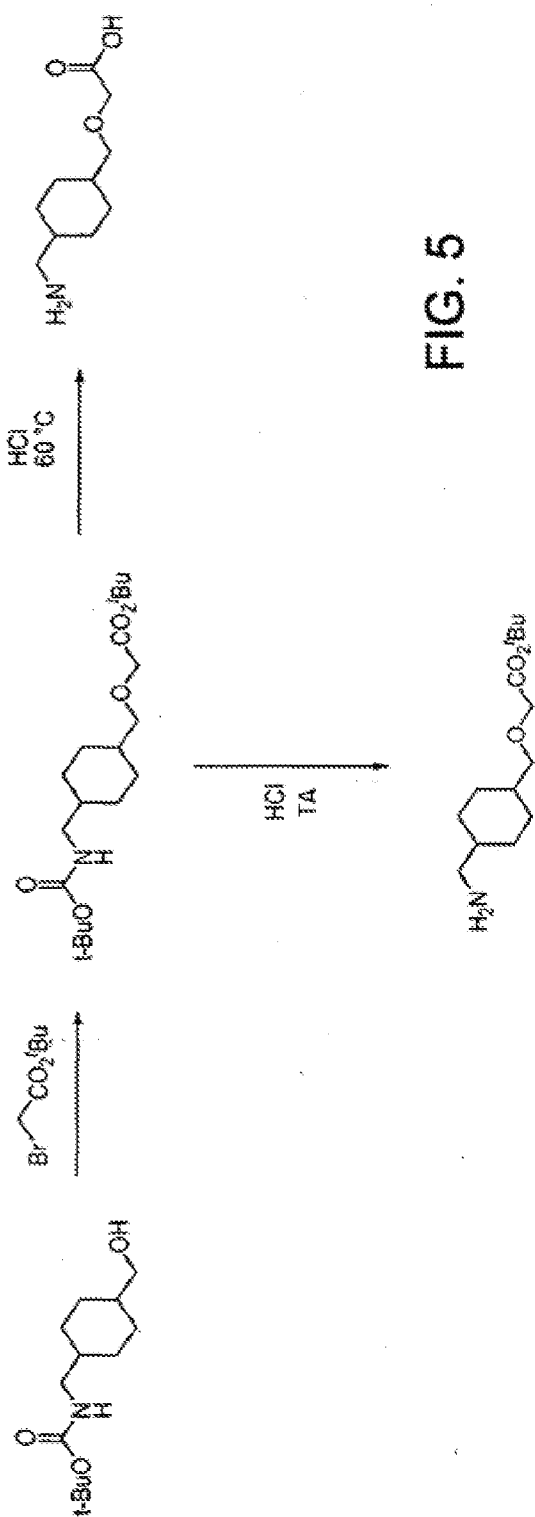


FIG. 5

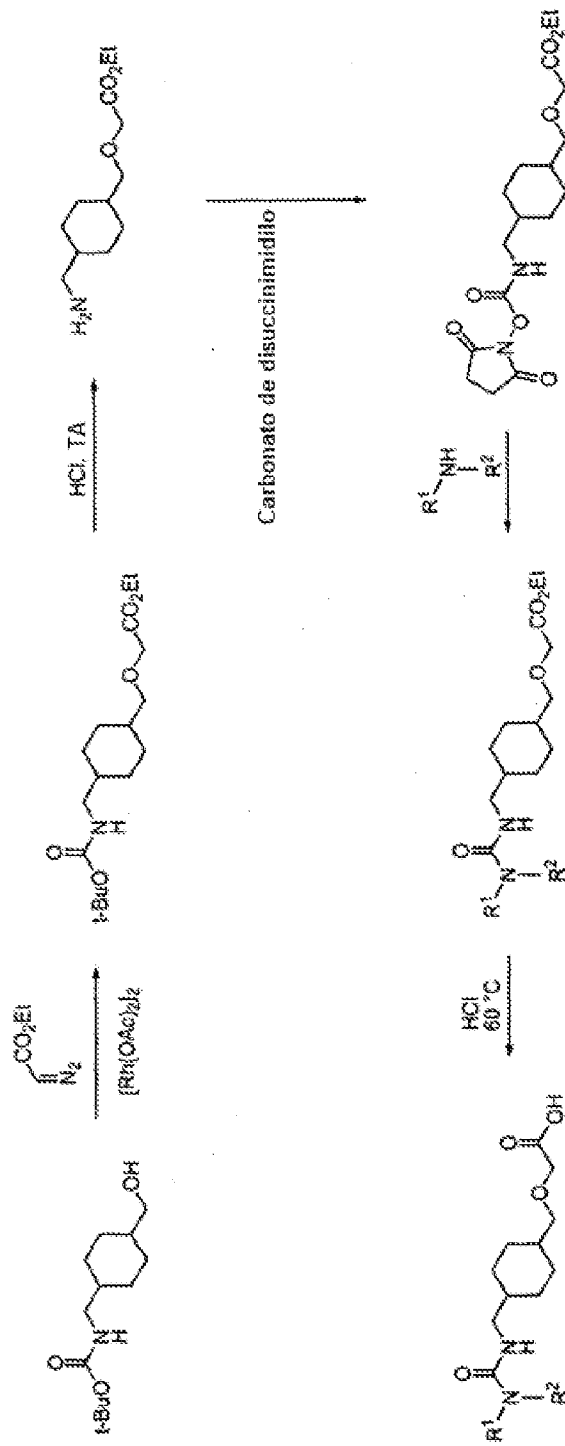


FIG. 6

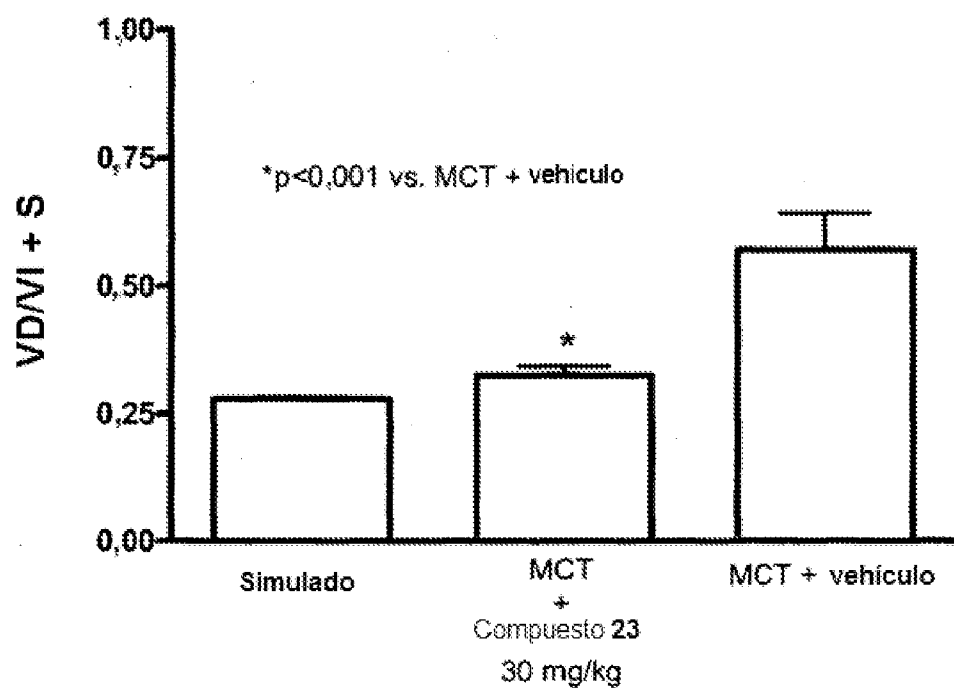


FIG. 7

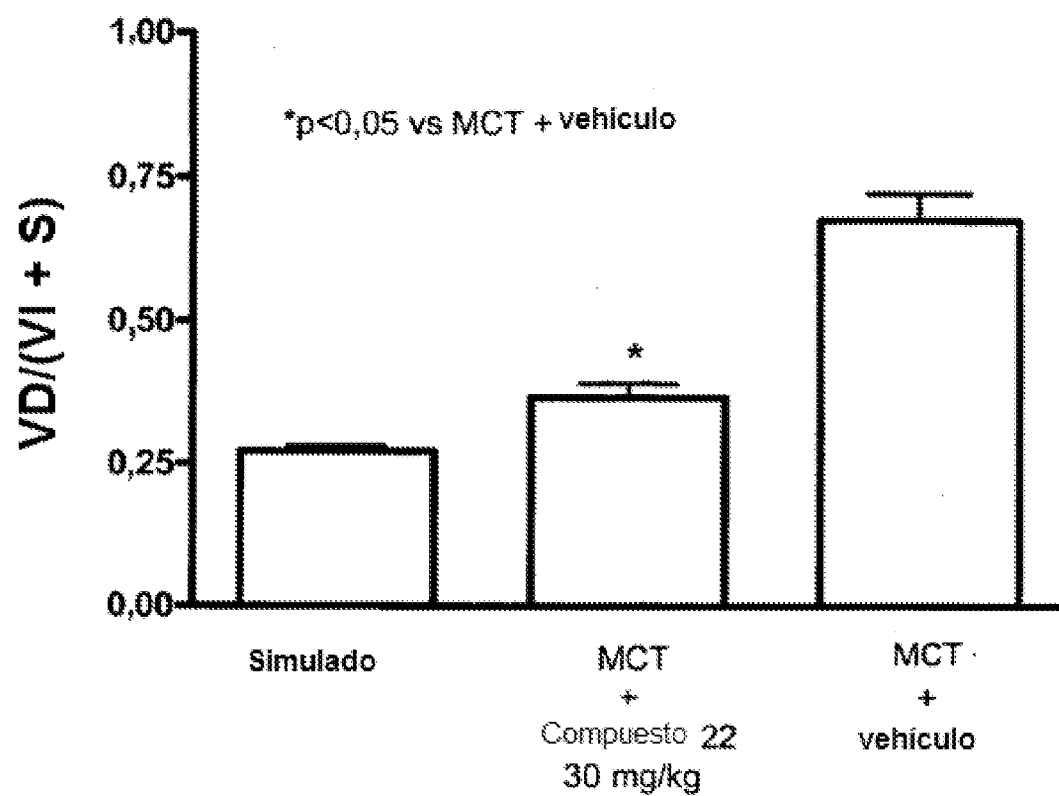
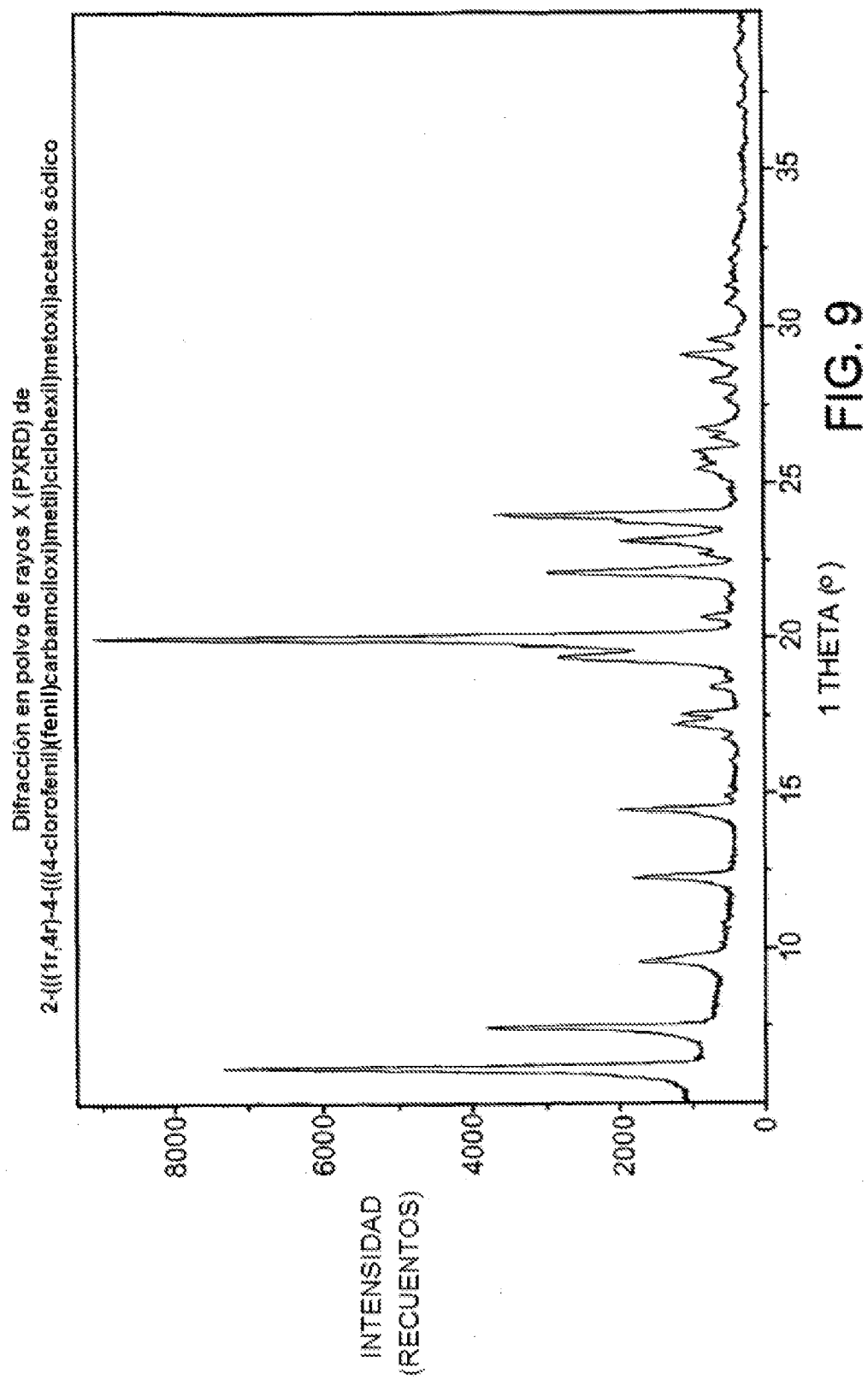


FIG. 8



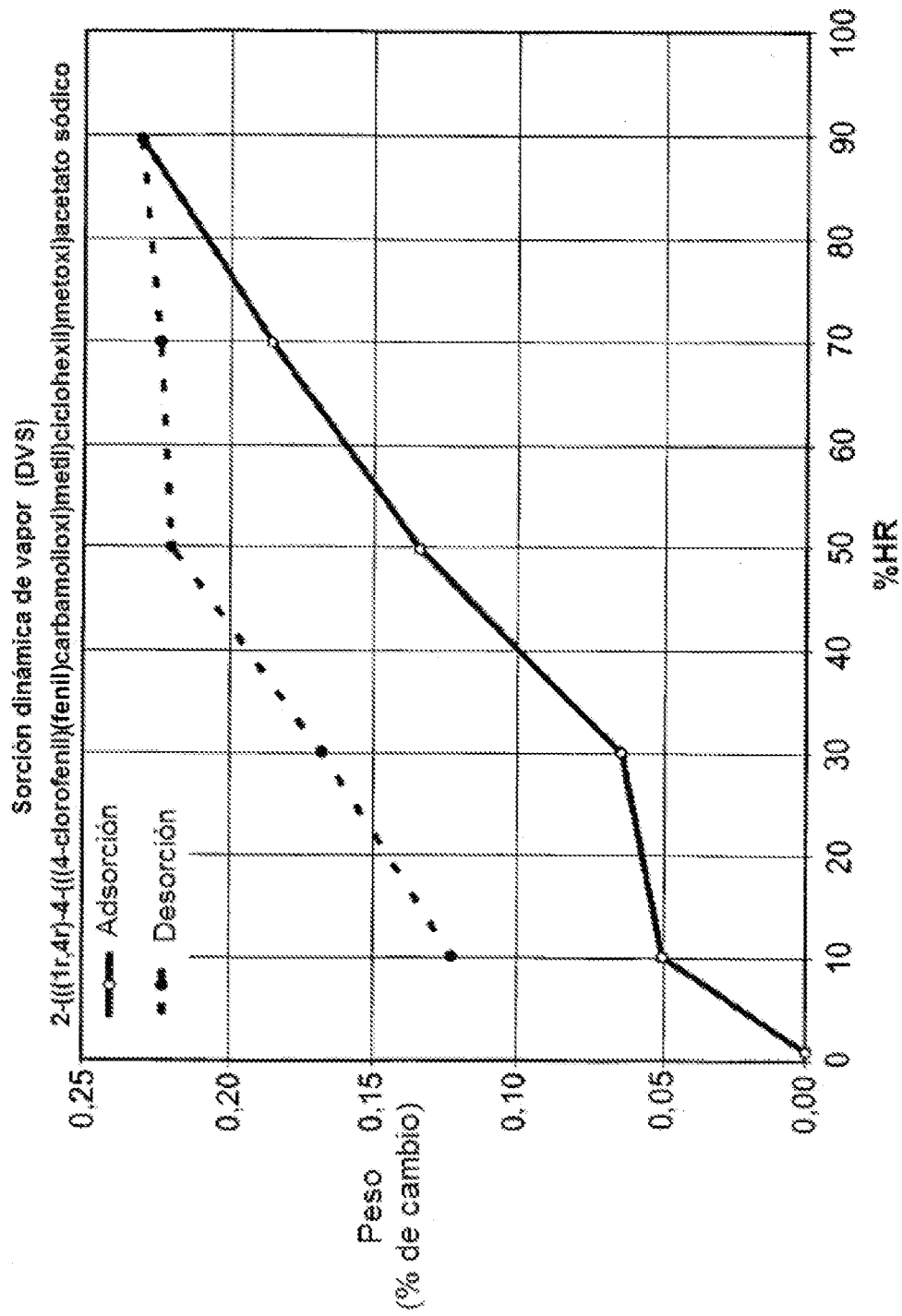


FIG. 10

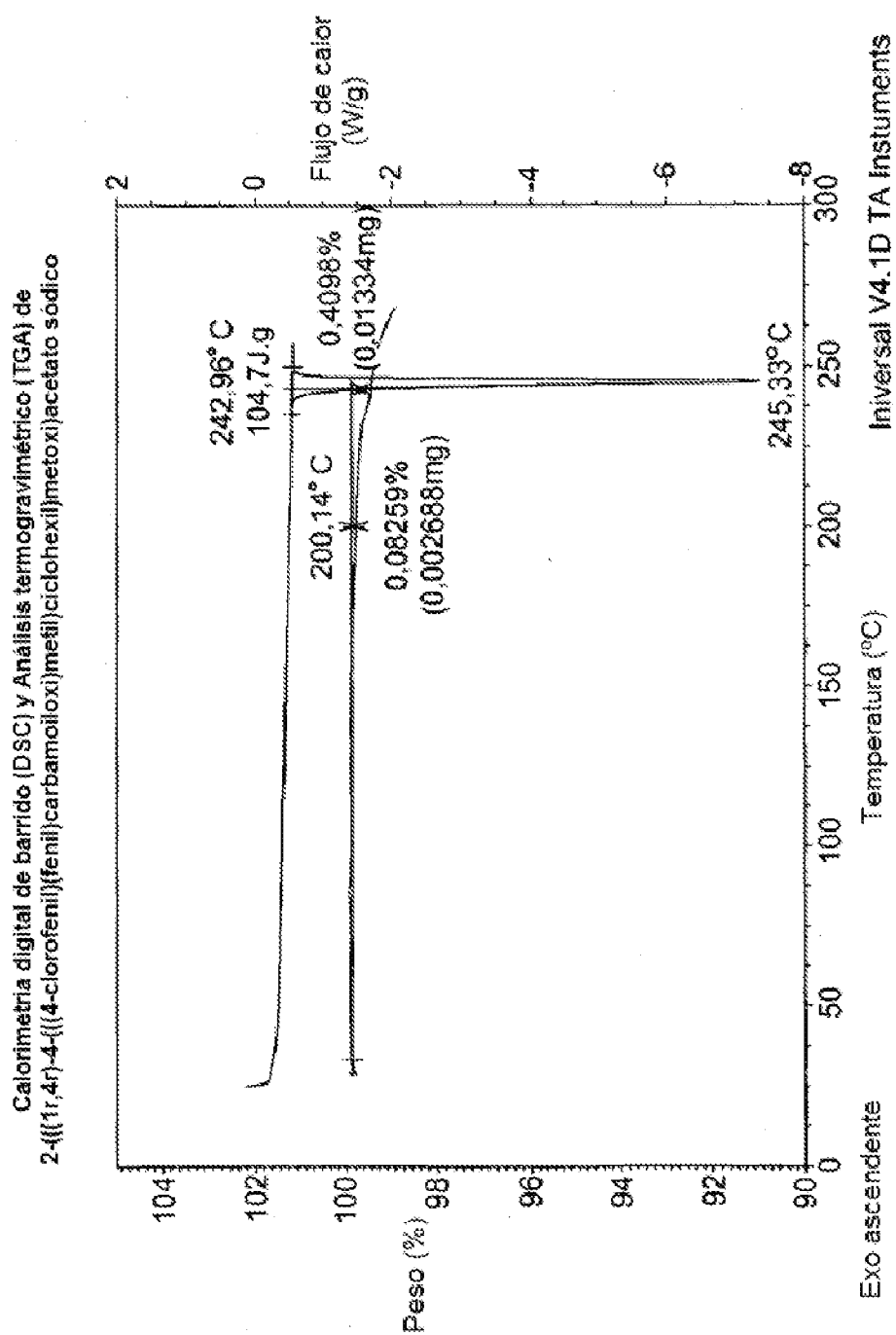


FIG. 11

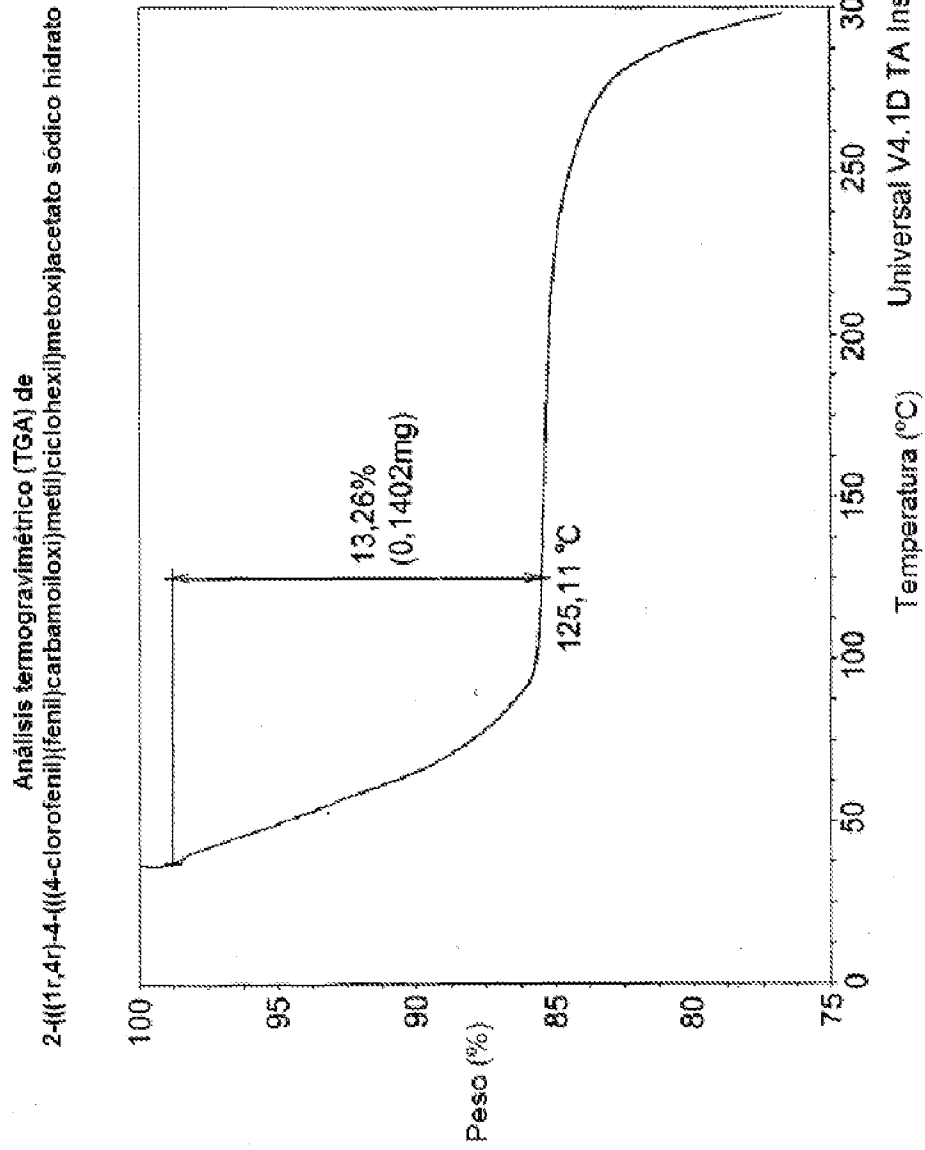


FIG. 12

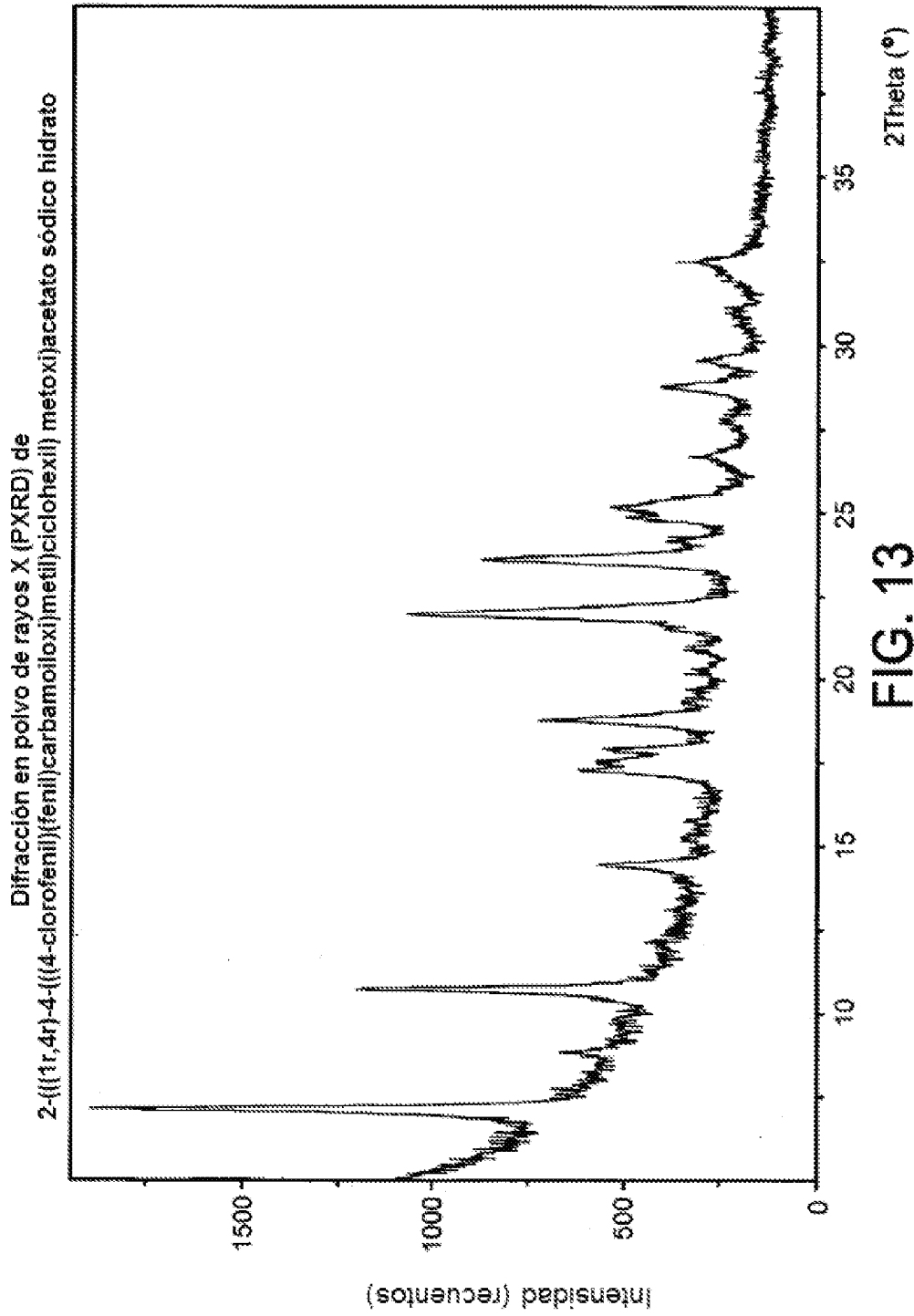


FIG. 13

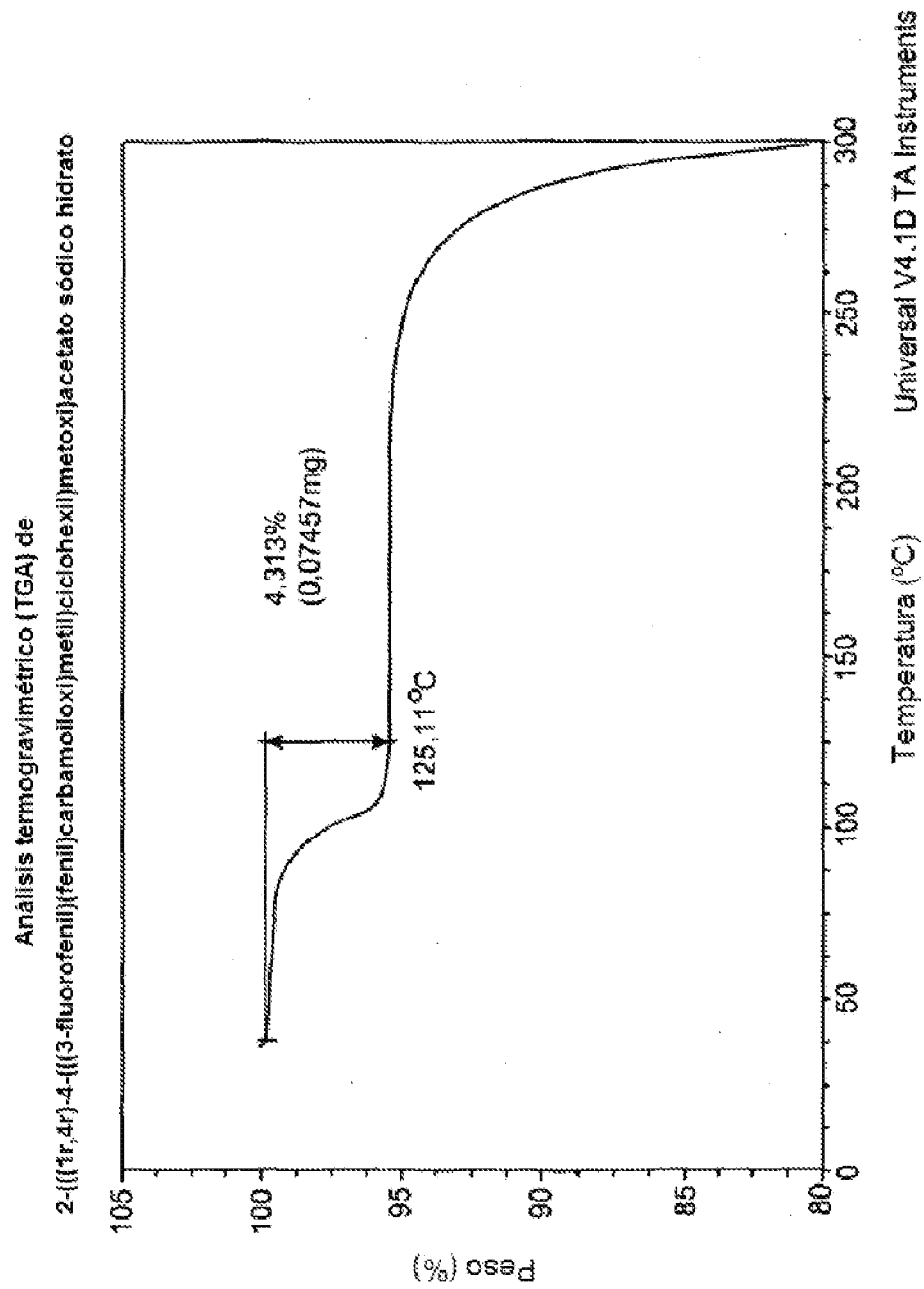


FIG. 14

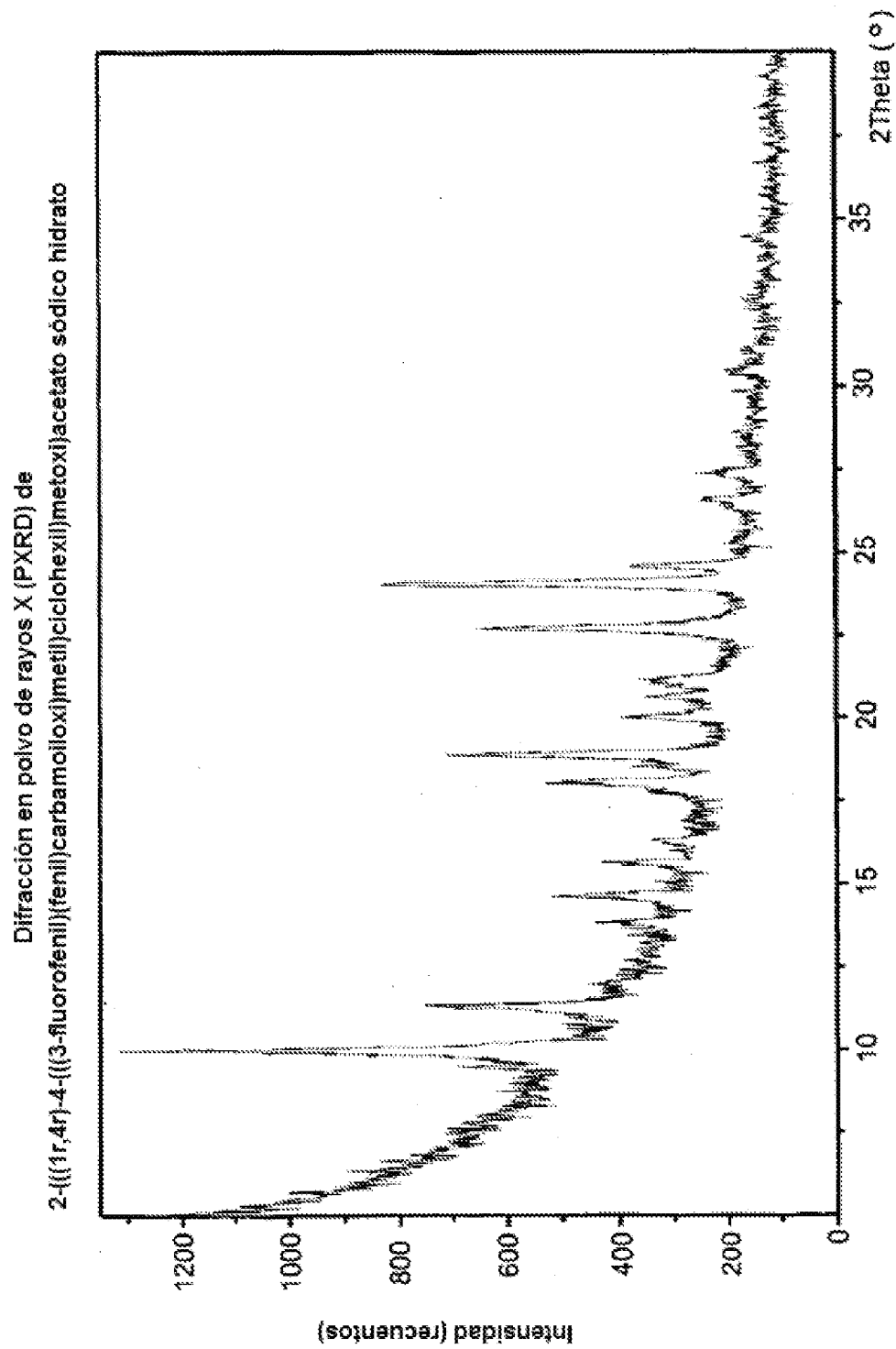


FIG. 15

Análisis termogravimétrico (TGA) de
2-(((1r,4r)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamiloiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio, solvato

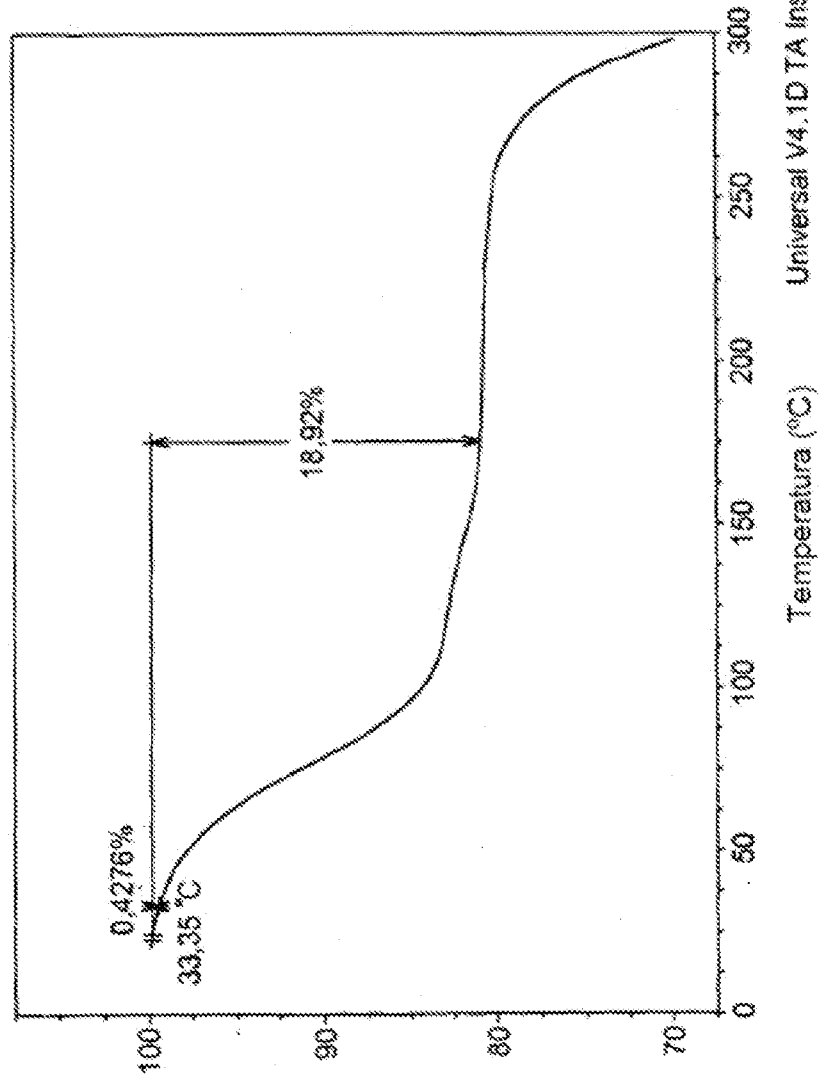


FIG. 16

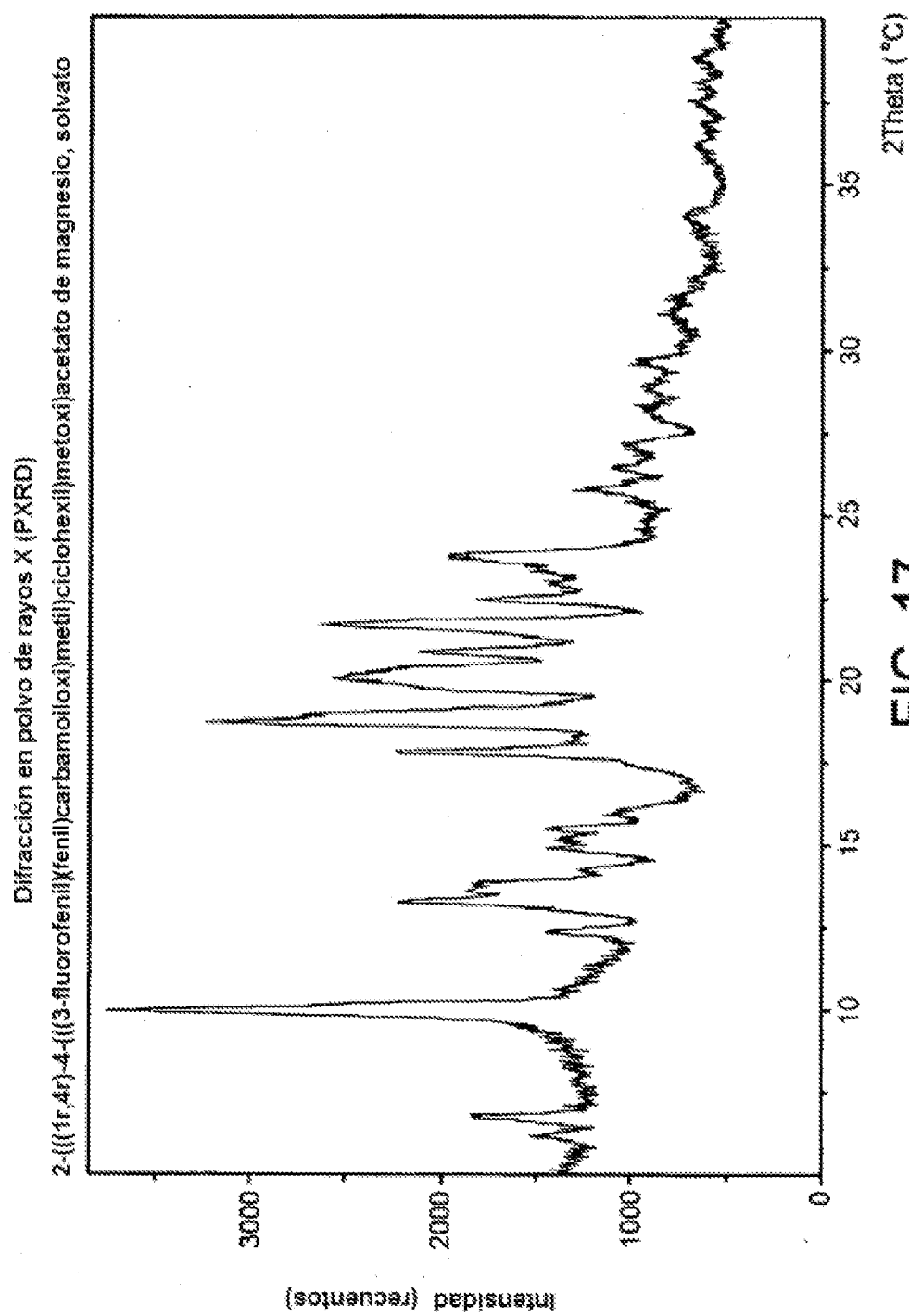


FIG. 17

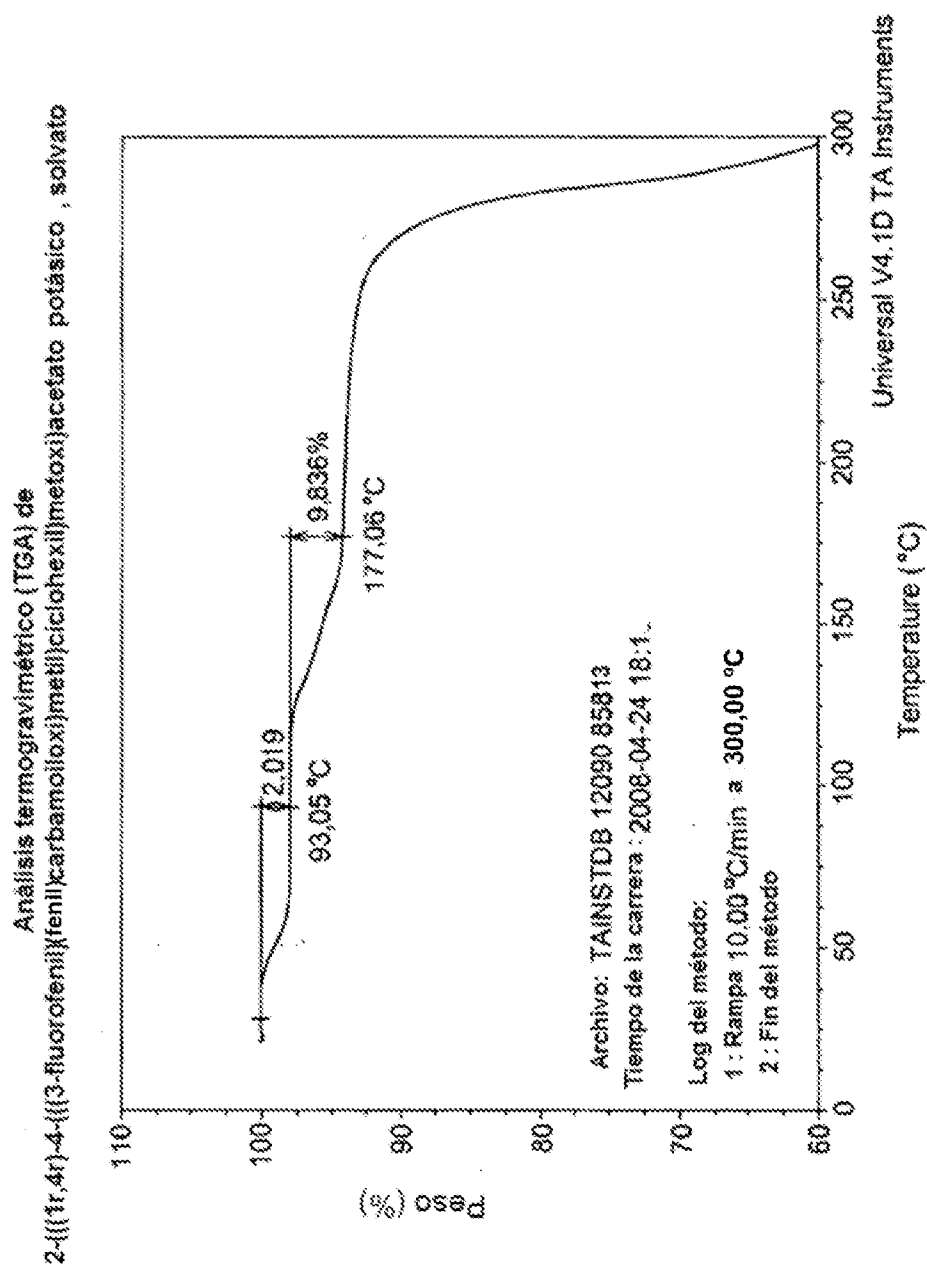


FIG. 18

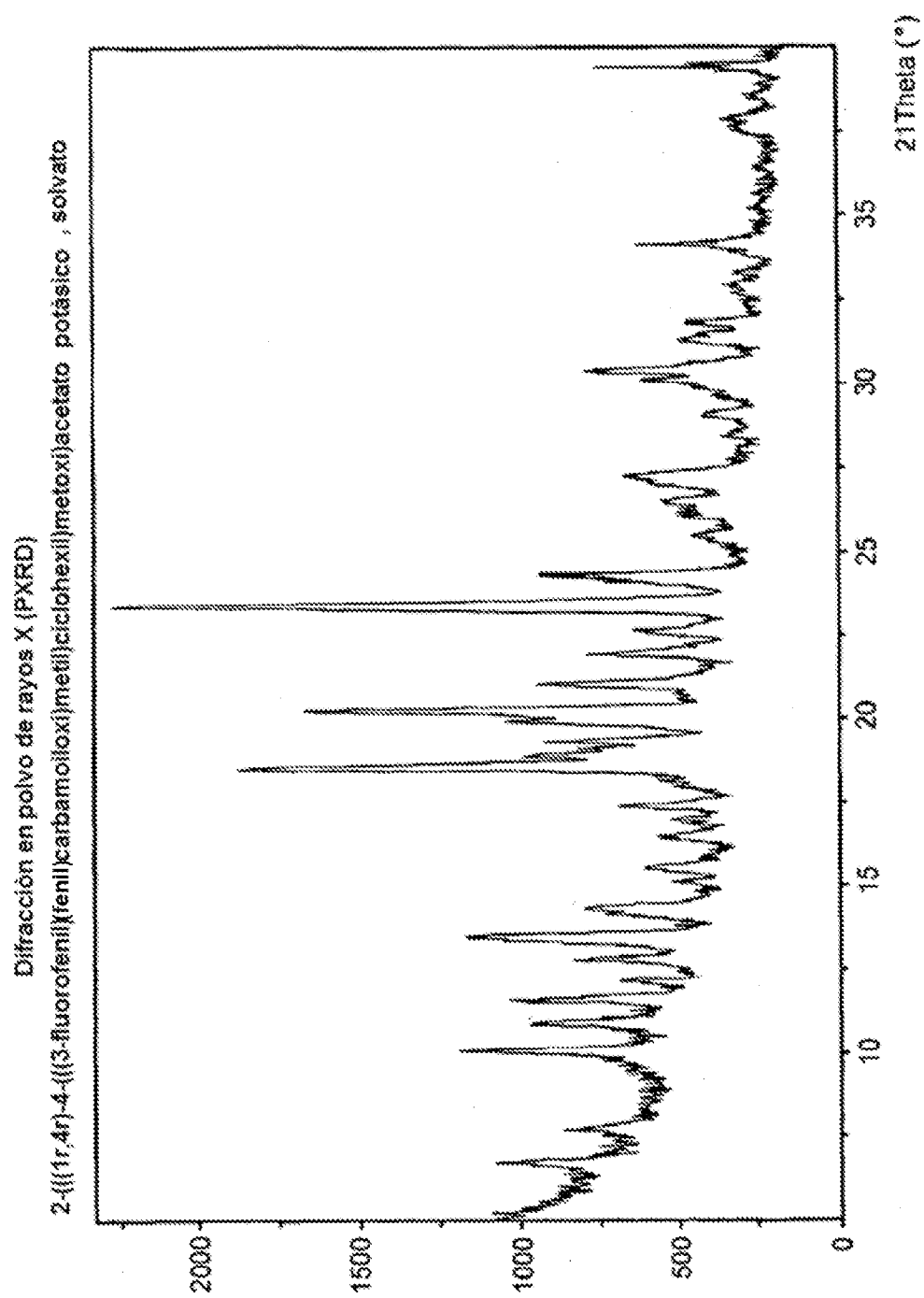
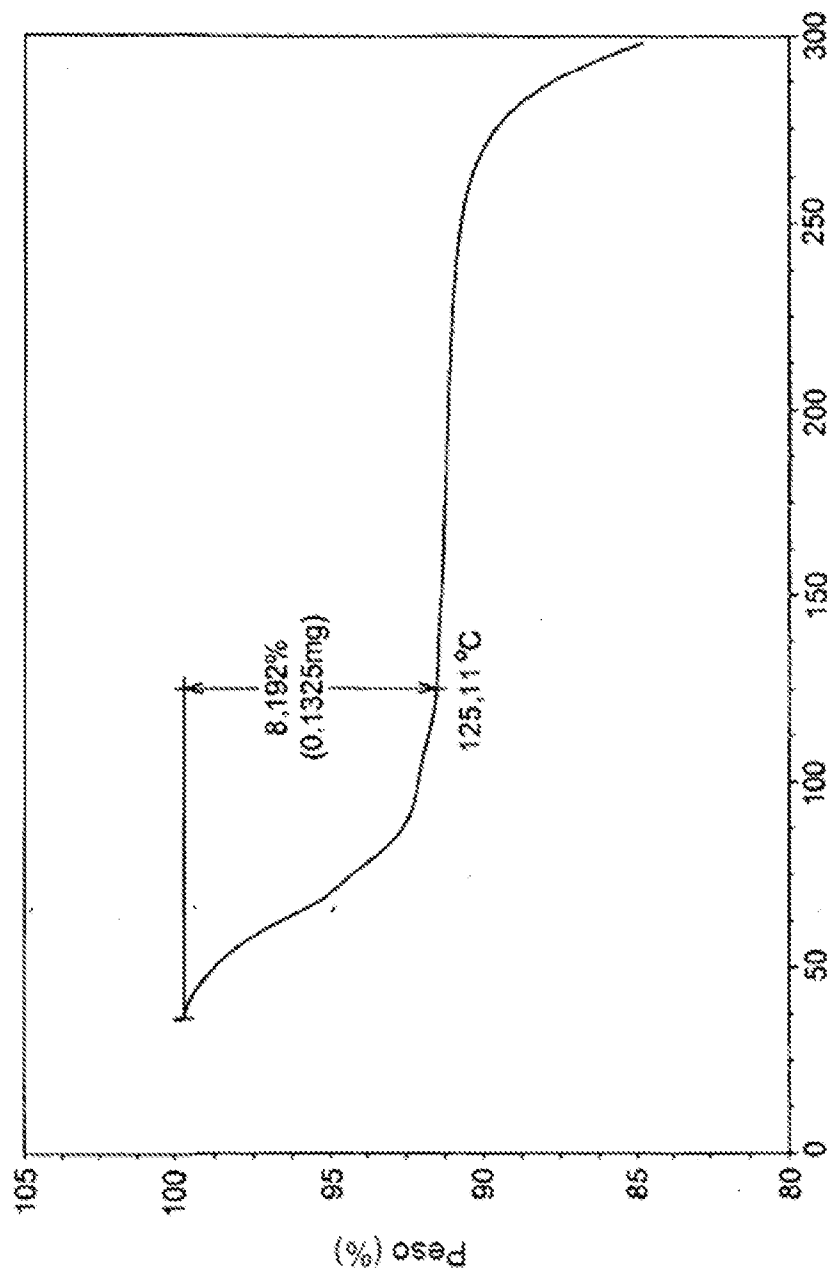


FIG. 19

Análisis termogravimétrico (TGA) de
2-(((1r,4r)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoloxil)metil)ciclohexil)metoxil)acetato cálcico, solvato



Universal V4.1D TA Instruments

FIG. 20

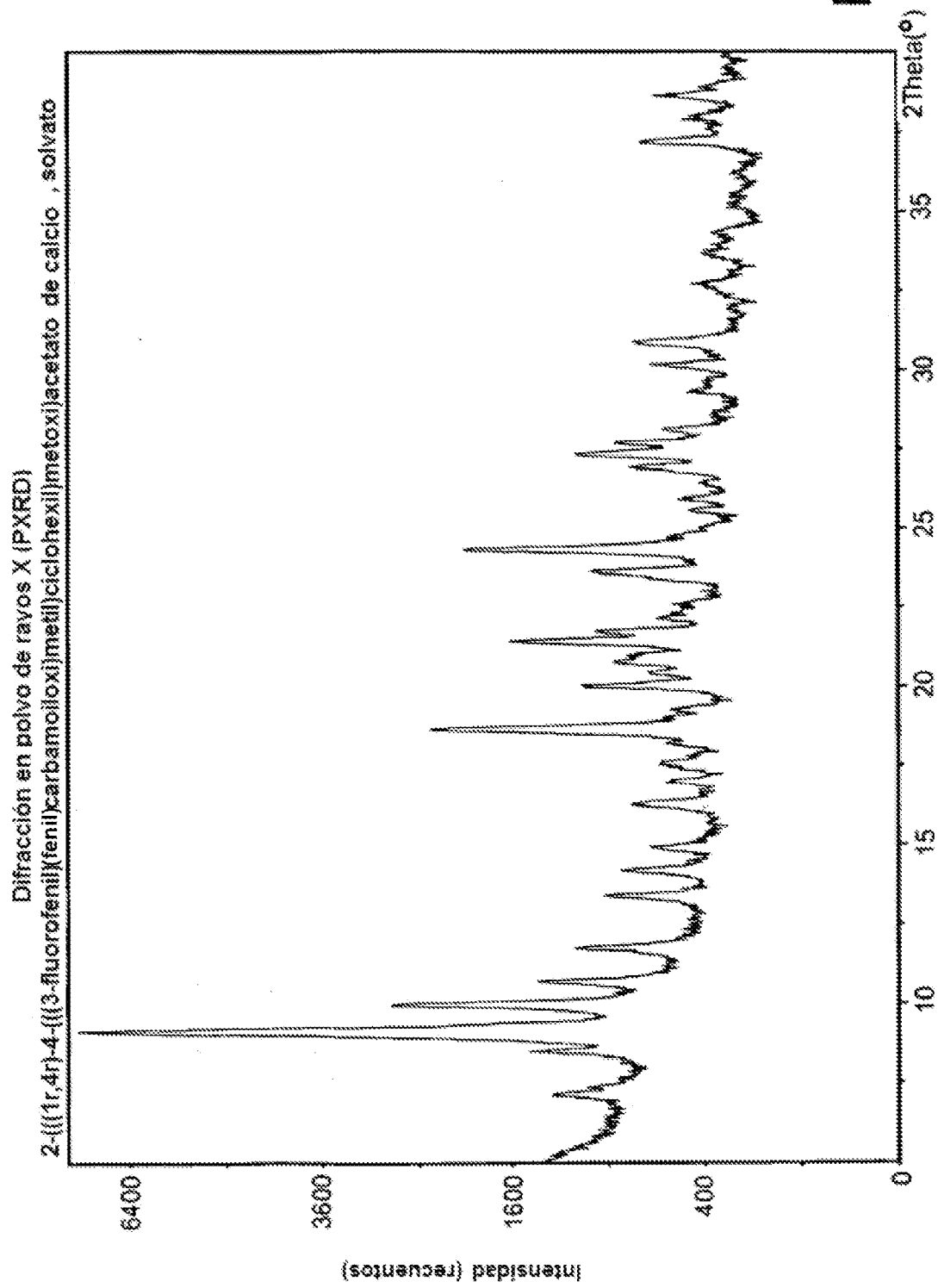


FIG. 21

Espectros EM y EM/EM del conjugado de taurina compuesto 22

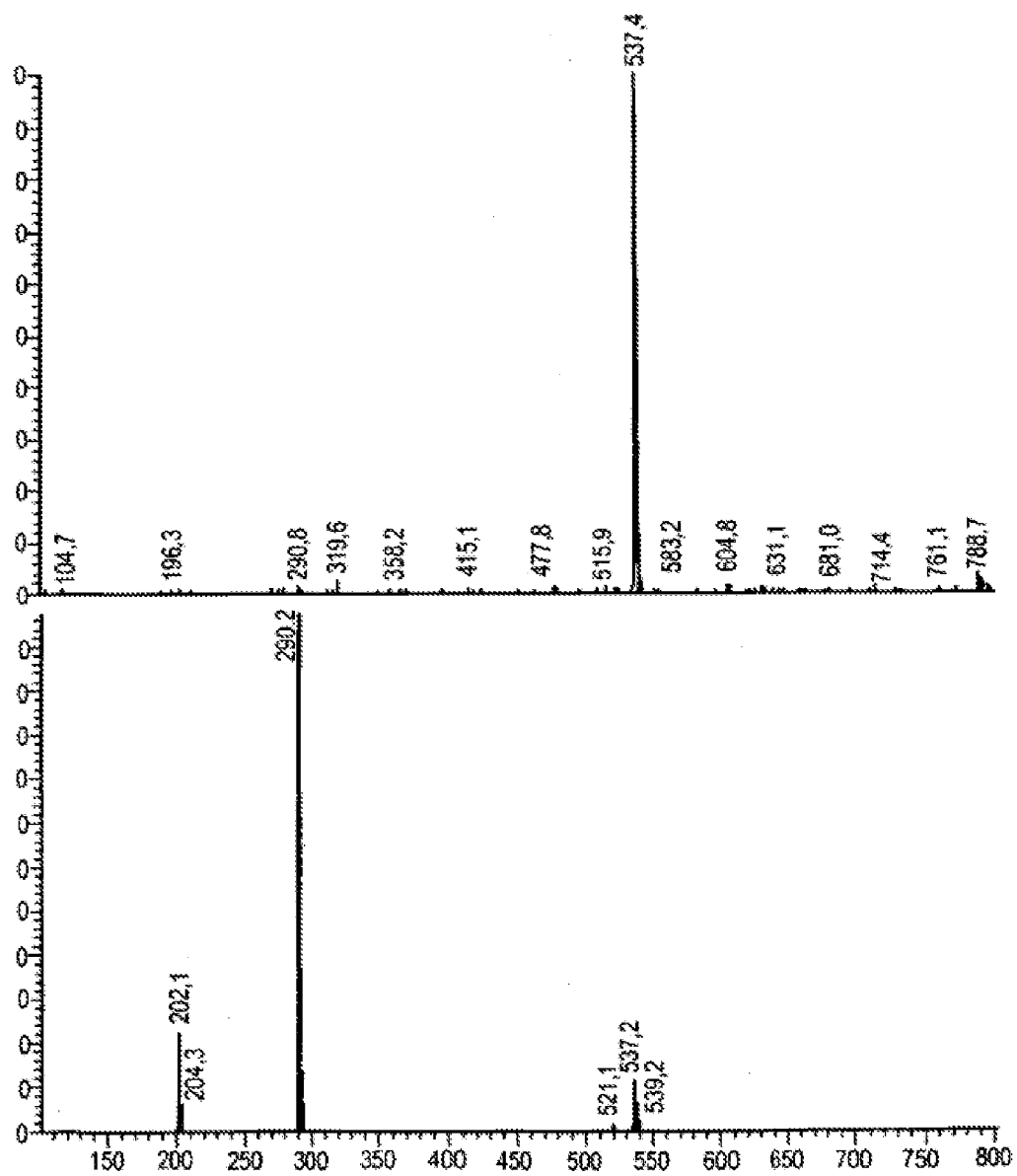


FIG. 22

Espectro EM y EM/EM del conjugado de glicina compuesto 22

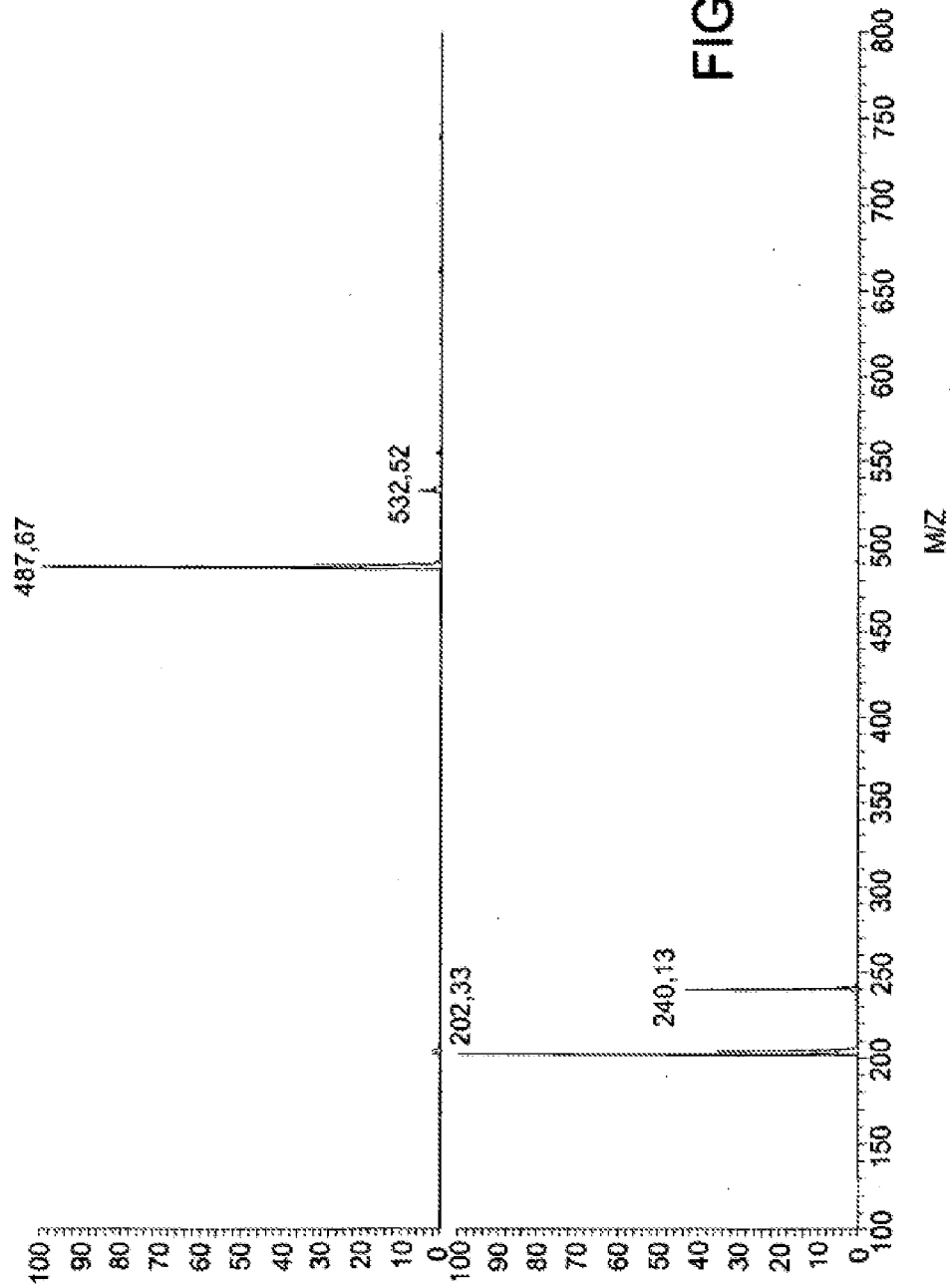


FIG. 23

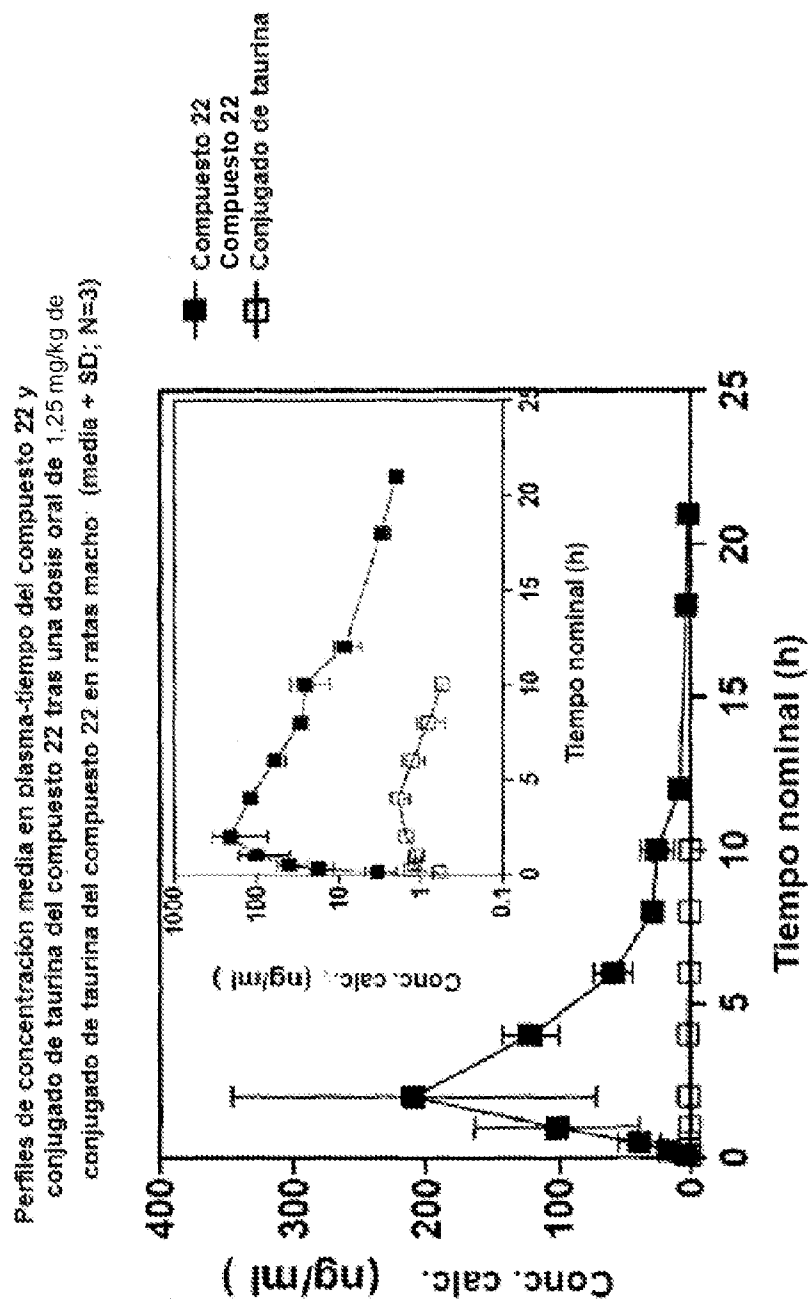


FIG. 24

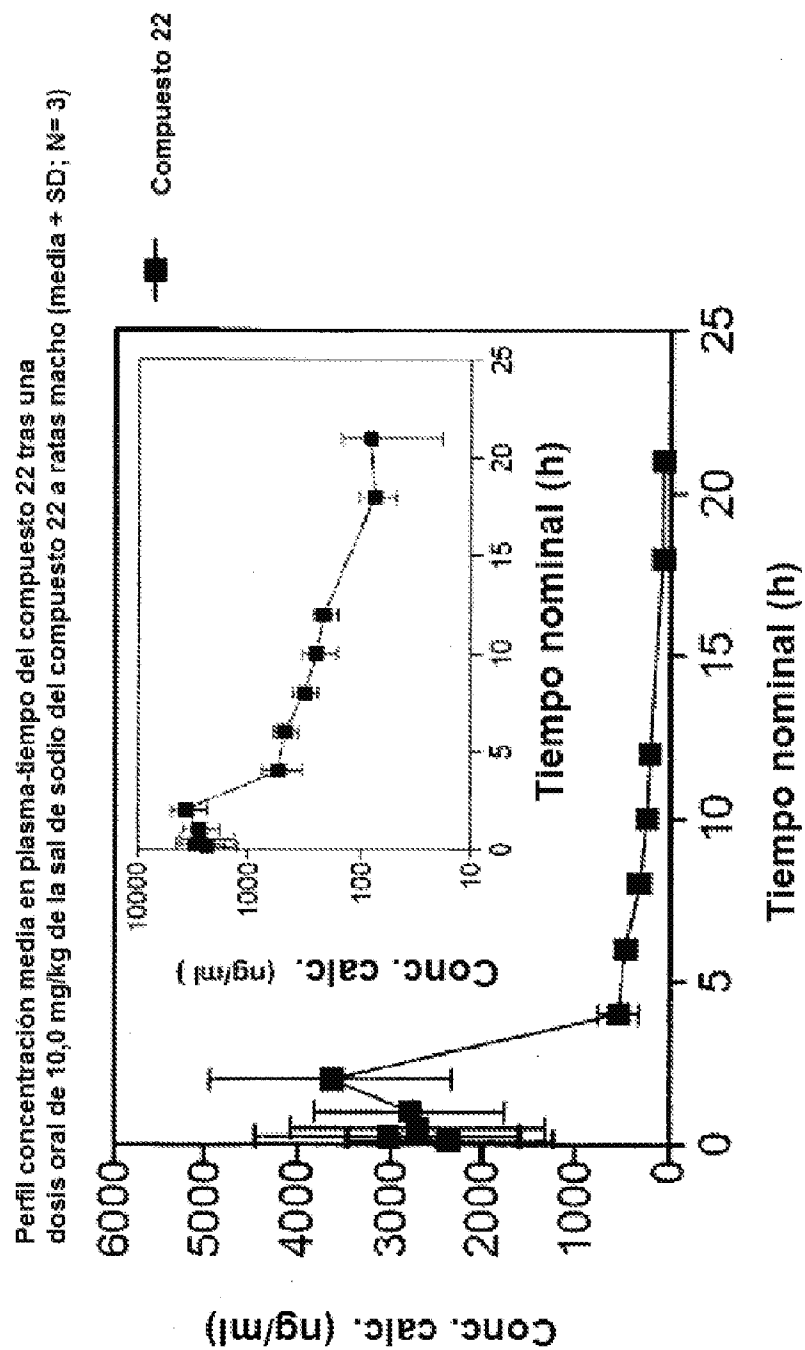
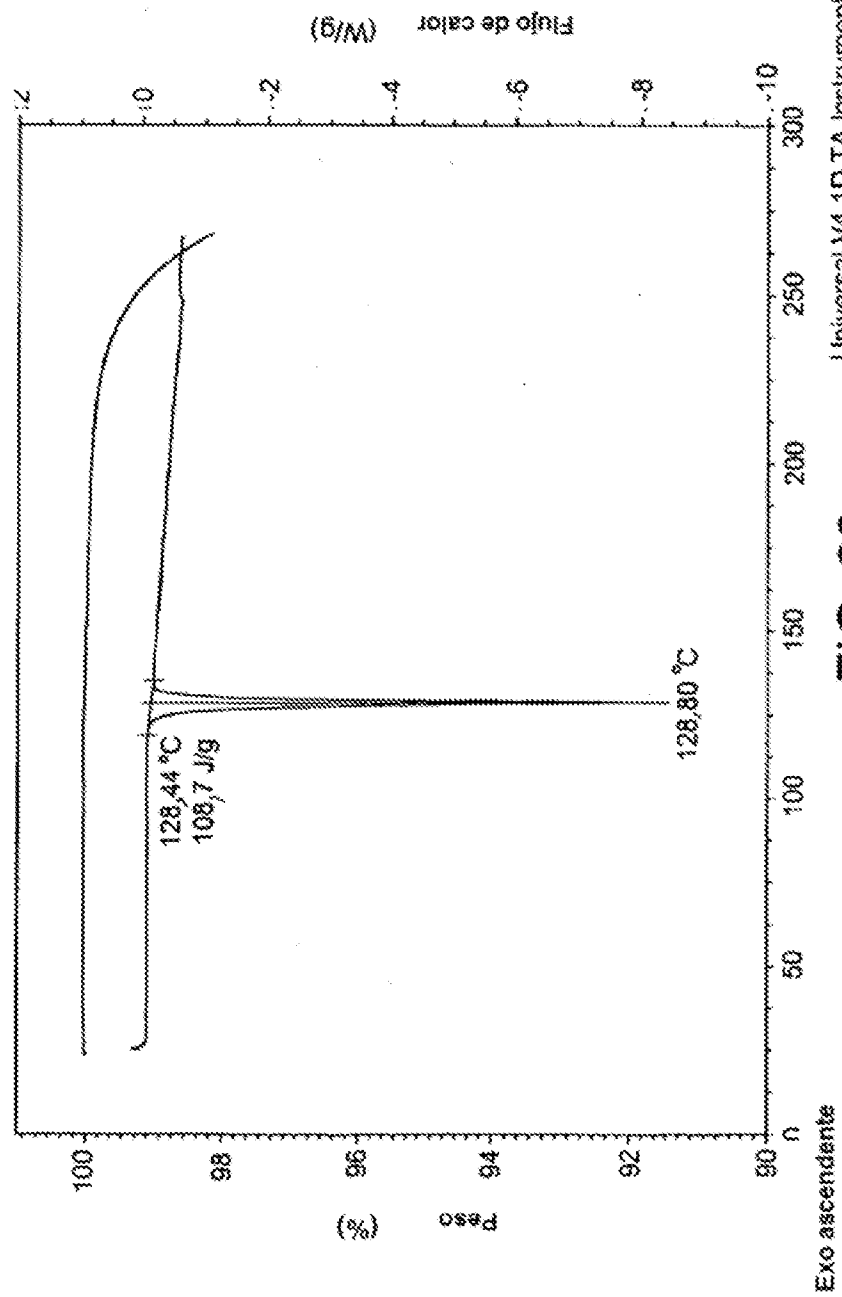


FIG. 25

Calorimetría digital de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de
ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamatoiloxilmetil)ciclohexil)metoxi)acético



Universal V4.1D TA Instruments

FIG. 26

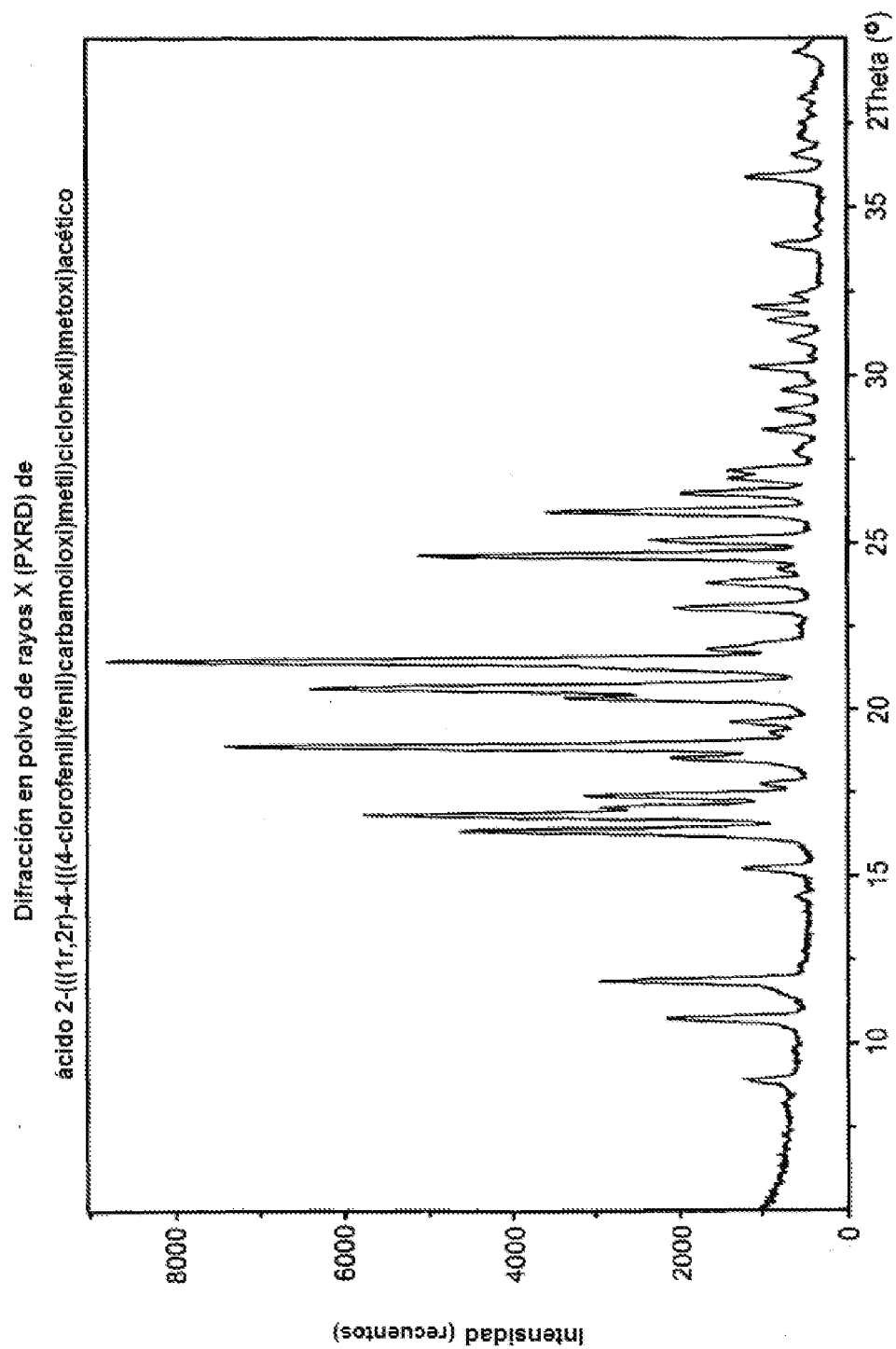


FIG. 27