



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 013**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05711644 .4**

96 Fecha de presentación : **18.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1716160**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Nuevos inhibidores de quimasa.**

30 Prioridad: **23.01.2004 US 538663 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.04.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Hawkins, Michael, J.;**
Greco, Michael, N.;
Powell, Eugene;
De Garavilla, Lawrence y
Maryanoff, Bruce, E.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 357 013 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

Nuevos inhibidores de quimasa.

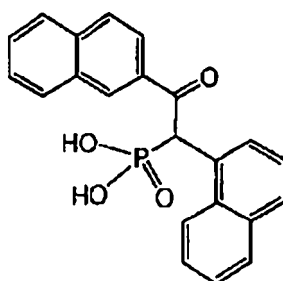
5 La presente invención se refiere a determinados compuestos novedosos, a métodos para preparar compuestos, composiciones, productos intermedios y derivados de los mismos y a métodos para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de serina proteasas útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas.

10 **Antecedentes de la invención**

Las serina proteasas representan una amplia clase de enzimas proteolíticas que están implicadas en procesos fisiológicos tales como coagulación sanguínea, activación del complemento, fagocitosis y renovación del tejido celular dañado. La quimasa humana (EC.3.4.21.39) es una serina proteasa similar a quimotripsina monomérica glucosilada 15 (PM=30 kDa) localizada principalmente en los gránulos secretores de mastocitos. Se piensa que la quimasa tiene diversas funciones, que incluye la degradación de proteínas de la matriz extracelular, la escisión de angiotensina I a angiotensina II (excepto en la rata) y la activación de proteasas de la matriz y citocinas. Las serpinas α 1-antiquimotripsina y α 1-proteinasa regulan endógenamente la quimasa.

20 Aunque las funciones patofisiológicas exactas de la quimasa aun no se han determinado, la quimasa se ha implicado en la filtración microvascular, acumulación de neutrófilos, estimulación de secreción de mucus y en la modulación de citocinas. En enfermedades mediadas por mastocitos, tales como asma, inflamación pulmonar y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), puede indicarse un fuerte inhibidor selectivo de quimasa. Como la quimasa puede desempeñar un papel en la generación de angiotensina II en la pared cardíaca y vascular, un inhibidor 25 puede tener posible uso como un tratamiento antihipertensivo para la lesión e inflamación de la pared vascular (aterosclerosis/restenosis) así como para la hipertrofia cardíaca. Por lo tanto, inhibidores de quimasa de molécula pequeña representen probablemente agentes terapéuticos útiles.

La patente de Estados Unidos N° 5.508.273 de Beers, *et al.* y Biorganic and Med. Chem. Lett., 1995,5 (16), 30 1801-1806 describen compuestos de ácido fosfónico útiles en el tratamiento de enfermedades óseas degenerativas. En particular, se han descrito derivados del ácido 1-naftilmetilfosfónico como inhibidores de fosfatasa ácida osteoclástica de la fórmula:



35 Tempest, P. *et al.* Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4963 describen supuestamente nuevas síntesis de series de indazolinas, benzacepinas y benzoxacepinas, biológicamente importantes, en fase de solución, mediante metodología de condensación multicomponente (MCC)/S_NAr.

50 El documento EP 0 661 260 A describe supuestamente nuevos compuestos biaromáticos derivados de amida y el uso de estos compuestos en composiciones farmacéuticas destinadas para su uso en medicina humana o veterinaria (en particular, afecciones dermatológicas, reumáticas, respiratorias, cardiovasculares y oftalmológicas,) o, como alternativa, en composiciones cosméticas.

55 Greco, M. N. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3810 describen la optimización de un nuevo ácido beta-quetofosfonato dirigido por diseño farmacológico basado en estructura.

60 Fukami, H. *et al.* Current Pharmaceutical Design 1998, 4(6), 439 describen funciones patofisiológicas de quimasa e inhibidores de quimasa y analizan las relaciones de actividad - estructura de derivados sustituidos de 3-fenilsulfonil-1-fenilimidazolidina-2,4-diona.

65 Bertand, J.A *et al.* Biochem. 1996,35.3147 describen la inhibición de tripsina y trombina por derivados del éster amino (4-amidinofenil)metano fosfonato de difenilo.

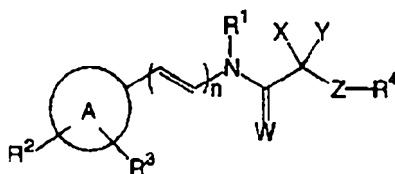
Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de ácido fosfónico y ácido fosfónico que son inhibidores de serina proteasas, en particular, inhibidores de quimasa, útiles para el tratamiento de

trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar compuestos de ácido fosfónico o fosfínico, composiciones, productos intermedios y derivados de los mismos. Otro objeto adicional de la invención es proporcionar métodos para tratar trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas.

Resumen de la invención

La presente invención es como se define en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; arilo, heteroarilo, heterociclilo condensado con benzo,



se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo condensado con benzo, ciclopropilo cuando n es 0 y uno de R² o R³ es fenilo, y cicloalquilo condensado con benzo, y el anillo A está opcionalmente sustituido con R² y R³; R² es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, metoxi, alcoxi C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -OCF₃, -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₆), -N-dialquilo-(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo y nitro; además, R² es opcionalmente oxo cuando el anillo A es heteroarilo o heterociclilo condensado con benzo; y, en el que el sustituyente que contiene arilo de R² está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -NH₂, -NH alquilo (C₁₋₆), -N-dialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo y nitro;

y, en el que cualquiera de los sustituyentes anteriores que contienen alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₂₋₆ de R² están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxilo; en el que R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)-alcoxi C₁₋₄ o -NR¹⁵R¹⁶; o arilo;

R¹⁵ y R¹⁶ son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo, y dichos R¹⁵ y R¹⁶ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

R³ es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, -OCF₃, -OCH₂-alquenilo (C₂₋₆), -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₆), -N-dialquilo (C₁₋₆), -NHC(=O)Cy, -N(alquil C₁₋₆)C(=O)Cy, -(NC(=O))₂NH₂, -C(=O)-alcoxi C₁₋₄, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)cicloalquilo, -C(=O)NHCy, -C(=O)N(alquil C₁₋₆)Cy, -C(=O)Cy, -OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -OC(=O)NR¹⁹R²⁰, -C(=O)Oarilo, -C(=O)Oheteroarilo, -CO₂H, ureido, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heteroariloxi Y ariloxi;

en el que cualquiera de los sustituyentes anteriores que contienen alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ de R³ están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR²¹R²², -NH(cicloalquilo), -N(alquilo C₁₋₆)cicloalquilo), -NHCy, -N(alquil C₁₋₆)Cy, arilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, -C(=O)NR²³R²⁴, -OC(=O)NR²⁵R²⁶, -C(=O)-alcoxi C₁₋₄ y -C(=O)Cy;

donde dichos R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo, en el que el alquilo C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o -Ndialquilo (C₁₋₆); y R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², R²³ y R²⁴, y R²⁵ y R²⁶ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

ES 2 357 013 T3

Cy es un heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆C(=O)alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆C(=O)alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆C(=O)arilo, -C(=O)alquilo(C₁₋₆), -C(=O)alcoxi(C₁₋₆), -C(=O)arilo, -SO₂arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en el que la porción de arilo de cualquier sustituyente que contiene arilo de Cy está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, NH₂, NH (alquil C₁₋₈) y -Ndialquilo (C₁₋₆); y en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo; de uno a tres átomos de halógeno, o de uno a seis sustituyentes oxo; y el heterociclilo está opcionalmente espiro-condensado con dicho Cy;

y en el que los sustituyentes alqueno C₁₋₆ y alquino C₁₋₆ de R³ están opcionalmente sustituidos con arilo o -C(=O)NR²⁷R²⁸; en el que R²⁷ y R²⁸ son independientemente, hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄; NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o -Ndialquilo (C₁₋₆); o arilo; y R²⁷ y R²⁸ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

en el que los sustituyentes arilo, heteroarilo y cicloalquilo de R³ están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁴;

en el que R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo o nitro;

y uno cualquiera de los sustituyentes anteriores que contienen alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ de R¹⁴ está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre -N R²⁹R³⁰, arilo, heteroarilo, uno a tres átomos de halógeno, o hidroxilo; en el que R²⁹ y R³⁰ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), o -Ndialquilo(C₁₋₆); o arilo; y R²⁹ y R³⁰ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

n es 0 ó 1;

W es O o S;

X es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en SO₃H y P(=O)OR⁵R⁶;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), 1,3-dioxolan-2-ilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilamino (C₁₋₆)-carbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres halógenos, o hidroxilo; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo o nitro; como alternativa, cuando, R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8;

con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₆ sustituido con dialquilamino (C₁₋₆)-carbonilo cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que A⁵ es distinto de alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilcarboniltio C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, heteroarilo, arilo e hidroxilo; en el que alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ y alqueno C₂₋₈, están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres átomos de halógeno e hidroxilo; y cuando R⁶ es alquilo C₁₋₈, dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos adicionales de halógeno, de tal forma que uno a tres átomos de halógeno son opcionalmente cloro y uno a siete de los átomos de halógeno son opcionalmente flúor;

en el que los sustituyentes heteroarilo y arilo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo y nitro;

Z es un sistema de anillos policíclico de siete a quince miembros seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo condensado con benzo o cicloalquilo condensado con benzo, opcionalmente sustituido con R⁴;

R⁴ es de uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), arilalqueno (C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arilo, -CO₂H, oxo y ciano; en el que alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con -NR³³R³⁴, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, uno a tres átomos de halógeno o hidroxilo; y cada arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, uno a tres átomos de halógeno, hidroxilo y nitro;

ES 2 357 013 T3

en el que dichos R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo y arilo, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} , NH_2 , NH (alquil C_{1-6}) o $-N$ dialquilo (C_{1-6}); y R^{31} con R^{32} y R^{33} con R^{34} se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Un ejemplo de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. A modo de ilustración la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En este documento se describen métodos para producir los presentes compuestos y composiciones farmacéuticas y sus medicamentos.

También se describen en este documento métodos para tratar o mejorar un trastorno mediado por serina proteasa. La presente invención se refiere a tratar o mejorar un trastorno mediado por quimasa como, pero sin limitarse a, rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, lesión pulmonar aguda, psoriasis, artritis, lesión por reperfusión, isquemia, hipertensión, hipercardia, infarto de miocardio, lesión por insuficiencia cardíaca asociada a infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, arteriosclerosis, saroidosis, reestenosis o estenosis vascular (por ejemplo, asociada con lesión vascular, angioplastia, endoprótesis vasculares o injertos vasculares), fibrosis pulmonar, fibrosis renal (por ejemplo, asociada con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación de adhesiones posquirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides, artritis reumatoide, penfigoide vesicular y aterosclerosis. Además, estos compuestos pueden usarse para modular la restauración y curación de heridas (por ejemplo, hipertrofia cardíaca) así como restauración autoinmune.

Breve descripción de los dibujos

30

La figura 1 muestra el cambio en porcentaje de la resistencia específica pulmonar (SR_L) del valor basal para el compuesto 17 cuando se administra mediante inhalación por aerosol en comparación con un control en un modelo espontáneo de asma ovino inducido por el antígeno *Ascaris suum* durante un periodo de más de 8 horas.

La figura 2 muestra el cambio en la dosis acumulativa de carbacol necesaria para aumentar la SR_L al 400% (PC 400) desde un valor basal (BSL) medido 24 horas después de la dosificación del compuesto 17 por administración mediante inhalación en aerosol en el modelo espontáneo de asma ovino inducido por el antígeno *Ascaris suum* en comparación con una exposición 24 horas después de la dosificación con carbacol (Post Antígeno).

La figura 3 muestra el cambio en porcentaje de la resistencia específica pulmonar (SR_L) del valor basal para el compuesto de 17 cuando se administra por administración oral en comparación con un control en un modelo espontáneo de asma ovino inducido por el antígeno *Ascaris suum* durante un periodo de más de 8 horas.

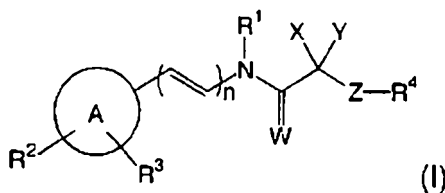
La figura 4 muestra el cambio en la dosis acumulativa de carbacol necesaria para aumentar la SR_L a 400% (PC 400) desde un valor basal (BSL) medido 24 horas después de la dosificación del compuesto 17 por administración oral en el modelo espontáneo de asma ovino inducido por el antígeno *Ascaris suum* en comparación con una exposición 24 horas después de la dosificación con carbacol (Post Antígeno).

Descripción detallada de la invención

50

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que:

55



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

65

Más preferiblemente, R^1 es hidrógeno.

ES 2 357 013 T3

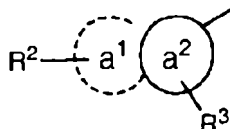
Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que:



se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterocíclico condensado con benzo y cicloalquilo condensado con benzo opcionalmente sustituido con R^2 y R^3 ,

10 Preferiblemente, el sistema de anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, heterociclilo condensado con benzo o arilo.

Preferiblemente cuando A es un sistema de anillos bicíclico de la fórmula:



20 en el que la porción a^1 de dicho a^1a^2 está opcionalmente sustituida con R^2 ; y la porción a^2 está opcionalmente sustituida con R^3 .

25 Preferiblemente a^2 es un anillo aromático.

30 Preferiblemente, el sistema de anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo cuando n es igual a cero; y A es fenilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo cuando n es igual a uno. En realizaciones de la presente invención en las que un sistema de anillos bicíclico se usa para A, el anillo a^2 será aromático. Más preferiblemente, el sistema de anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en naftilo, benzotiazolilo y benzotiofenilo, cuando n es igual a cero y A se selecciona entre fenilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

35 Una realización preferida de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en la que n es igual a uno.

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que R^2 es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , metoxi, alcoxi C_{2-6} , $-NH_2$, NH (alquilo C_{1-6}), $-N$ dialquilo (C_{1-6}), arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo y nitro; en la que alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{11}R^{12}$, arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxilo.

Más preferiblemente, R^2 es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , metoxi, alcoxi C_{2-4} , hidroxilo, halógeno y $-NH_2$.

45 Más preferiblemente, R^2 es alquilo C_{1-4} , halógeno o $-NH_2$.

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que R^3 es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , $-OCH_2$ alquenoilo (C_{2-6}), NH_2 , $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ dialquilo (C_{1-6}), $-NHC(=O)Cy$, $-N$ (alquil C_{1-6}) $C(=O)Cy$, $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} , $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ (alquil C_{1-6})cicloalquilo, $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N$ (alquil C_{1-6}) Cy , $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo y ariloxi; en la que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ cicloalquilo, $-N$ (alquil C_{1-6})cicloalquilo, $-NH-Cy$, $-NC$ (alquil C_{1-6}) Cy , arilo, heteroarilo, halógeno, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)(C_{1-4})$ alcoxi y $-C(=O)Cy$; en el que el alquenoilo está opcionalmente sustituido en un carbono terminal con arilo y $-C(=O)NR^{27}R^{28}$; y en el que arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{14} .

55 Más preferiblemente, R^3 es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ (alquil C_{1-6})cicloalquilo, halógeno y arilo; en el que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con uno a tres átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHCy$, o $-N$ (alquil C_{1-4}) Cy ; y en el que arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo independientemente seleccionados entre R^{14} .

60 Incluso más preferiblemente, R^3 es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre trifluorometilo, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHC(=O)Cy$ o halógeno.

65

ES 2 357 013 T3

Preferiblemente cuando R³ es NHC(=O)Cy entonces Cy es preferiblemente piperadinilo y se sustituye con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄C(=O)alquil C₁₋₄, -alquil C₁₋₄C(=O)alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄C(=O), -C(=O)alquilo (C₁₋₄), -C(=O)alcoxi (C₁₋₄), -C(=O)arilo, -SO₂arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en el que la porción arilo y el heteroarilo del alquil C₁₋₄C(=O)arilo, -C(=O)arilo y -SO₂arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y -Ndialquilo (C₁₋₄); y en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno o un sustituyente oxo.

Más preferiblemente, R³ es trifluorometilo, uno o dos átomos de flúor, cloro, metoxi trifluorometoxi o NH₂; además, cuando A es naftilo y n es igual a cero, R³ es (4-[[1-(naftalen-2-carbonil)-piperadin-4-carbonil]-amino]-naftaleno-2-ilo.

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en los que X es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

Más preferiblemente, X es hidrógeno.

Y es independientemente SO₃H o P(=O)OR⁶R⁶.

Más preferiblemente, Y es P(=O)OR⁵R⁶.

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con NH₂-, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilamino(C₁₋₆)-carbonilo, uno a tres halógenos o hidroxilo; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo o nitro; como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros;

con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es diferente de alquilo C₁₋₃ sustituido con alquilcarboniltio C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

Más preferiblemente, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres halógenos o hidroxilo; y arilo; como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 6-7 miembros; con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₆ sustituido con dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con alquilcarboniltio C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

Más preferiblemente, R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), o dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y como alternativa, cuando R⁵ es alcoxi C₁₋₆, R⁶ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 6 miembros; con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con alquilcarboniltio C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, heteroarilo, arilo e hidroxilo; en el que alquilo, alcoxi y alquenilo están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) e hidroxilo; y en el que el heteroarilo y el arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

Más preferiblemente, R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₈, heteroarilo, arilo e hidroxilo; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre alcoxi C₁₋₃, arilo o hidroxilo; y el alcoxi está opcionalmente sustituido en un carbono terminal con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarboniloxi C₁₋₆, y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, y halógeno.

ES 2 357 013 T3

Más preferiblemente, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxipropilo, fenetilo, benzo [1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxilo, y alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi C_{1-6} , y dialquilamino-carbonilo (C_{1-6}).

5 Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (Ia) en la que Z es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico; en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con el grupo R^4 .

Más preferiblemente, Z se selecciona entre el grupo que consiste en indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolino, isoquinolinilo y benzotiazolona.

10 Más preferiblemente, Z se selecciona entre el grupo que consiste en indolilo, benzotiofenilo y naftalenilo.

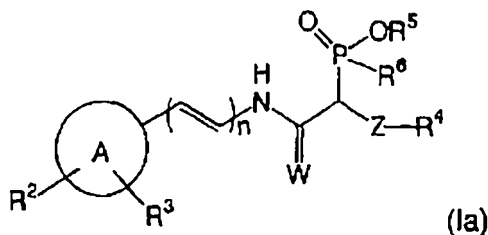
Las realizaciones de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que R^4 es uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilalqueno (C_{2-6}), halógeno, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, arilo, $-CO_2H$, oxo y ciano; en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre arilo, $-NR^{33}R^{34}$, uno a tres halógenos, o hidroxilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , $-NH_2$, $-NH$ alquilo (C_{1-6}), $-N$ dialquilo (C_{1-6}), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo y nitro.

Preferiblemente, R^4 es uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilalqueno (C_{2-6}), halógeno, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, arilo, $-CO_2H$, oxo y ciano; en el que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre $-NR^{33}R^{34}$, arilo, uno a tres átomos de halógeno o hidroxilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo, halógeno, hidroxilo y nitro.

Más preferiblemente, R^4 es uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , arilalqueno (C_{2-6}), halógeno y $-C(=O)Cy$; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno y alcoxi C_{1-4} .

Más preferiblemente, R^4 es uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, fenilalqueno (C_{2-6}) y $-C(=O)(2-(4\text{-fenil-piperidin-1-il-carbonil}))$.

35 Las realizaciones de los ácidos fosfónico y fosfónico de la presente invención incluyen aquellos compuestos de Fórmula (Ia) en la que los sustituyentes son como se han definido anteriormente (incluyendo las sustituciones preferidas enumeradas previamente en cualquier combinación) o como se define en la reivindicación 29. Se muestran Ejemplos de realizaciones de la presente invención en la Tabla I:

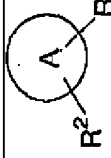



55


60


65


Tabla I


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
1	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
2	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
4	4-fluoro-fenil	H	OH	1	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
5	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Mebenzotiofen-2-ilo
6	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
7	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
8	4-[[1-(naftalen-2-ilocarbonil)- piperadin-4-ilcarbonil]- amino]naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
9	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-F-benzotiofen-3-il
11	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-F-N-metil-indol-3-ilo
12	4-amino-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
13	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Br-N-metil-indol-3-ilo
14	fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
16	3,4-trifluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
17	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
18	fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
19	4-fluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
21	2-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
22	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-metil-indol-3-ilo
23	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Br-benzotiofen-3-ilo
24	4-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
25	piridin-3-ilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
26	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	benzotiofen-3-ilo
27	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-(3-fenil-ail)-indol-3-ilo
28	naftalen-2-ilo	H	CH ₂ CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
29	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₂ CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
30	benzotiazol-6-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
31	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
32	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
33	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	naftalen-1-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
34	naftalen-2-ilo	H	3-metoxipropilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
35	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(4-(4-metoxifenil))- piperidin-1-ilcarbonil)- benzotiofen-3-ilo
36	naftalen-2-ilo	H	fenetilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
37	fenilo	H	OH	1	0	naftalen-1-ilo
38	4-metoksi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
39	naftalen-2-ilo	H	3-(benzo [1,3]dioxol-5-il)- propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
40	naftalen-2-ilo	H	3-(naftilen-1-il)- propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
41	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(4-(Benciloxicarbonil))- piperazin-1-ilcarbonil))- benzotiofen-3-ilo
42	4-metil-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
43	naftalen-2-ilo	H	3-(4-hidroxi-fenil)- propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
44	3-((N-benzoil-piperidin-4-ilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
45	naftalen-2-ilo	H	OH	0	S	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
46	3-[(4-fenil-ciclohex-3-enil)-N-metil-aminocarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
47	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-((4-F-fenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
48	naftalen-2-ilo	H	(3-fenil)-propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
49	3,4-dimetoksi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
51	naftalen-2-ilo	H	(4-fenil)-butilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
52	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	6-Cl-N-metil-indol-3-ilo
53	naftalen-2-ilo	H	3-(4-metoksi-fenil)propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
54	3-[4-((3-fenetil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
55	benzotiofen-5-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
56	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-carboxi-N-metil-indol-3-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
57	quinolin-3-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
58	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	7-Cl-N-metil-indol-3-ilo
59	benzo[b]tiofen-6-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
60	3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzimidazol-1-il)-piperidin-1-ilcarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
61	4-bifenilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
62	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-ciclopropil-metil-indol-3-ilo
63	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	4-Cl-N-metil-indol-3-ilo
64	benzotiofen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
65	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-ciano-N-metil-indol-3-ilo
66	4-hidroxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
67	(6-Br)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
68	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	Indol-3-ilo
69	2-amino-benzotiazol-5-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
70	3-(Ciclohexilamino)metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
71	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Ph-benzotiofen-3-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
72	3-(N-bencil-amino-carboniloxi metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
73	3-(piridin-4-il-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
74	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-metoksi-N-metil-indol-3-ilo
75	3-(metoxicarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
76	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	6-Br-benzotiofen-3-ilo
77	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-isopropil-indol-3-ilo
78	4-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
79	quinolin-6-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
81	4-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
82	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-fenil-indol-3-ilo
83	4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
85	indanilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
86	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-1,1-dioxi-benzotiofen-3-ilo

Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
87	((3-fenil)pirrolidin-1-ilcarbonil)- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
89	naftalen-2-ilo	H	Ph	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
90	((3-metil)-ciclohexilamino)metil- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
91	3-(ciclopentil-N-metilamino- carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
92	3-((5-metoksi carbonil)aminometil)- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
93	3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro- benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-il- carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
94	3-(fenilamino-carboniloksi)metil)- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
95	3-(N-fenil-carbamoiloksi)-naftalen-2- ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
96	quinolin-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
97	3-((4-fenoksi-fenil)- aminocarboniloksi)metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
98	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-(4-F-fenil)-N-metil-indol-3-ilo
99	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	4-Br-benzo-tiofen-3-ilo
100	3-[(4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
101	3-(4-fenil)-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
102	3-((naftalen-2-il-carbonil)piperidin-4-il-metilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
103	3-((3-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
104	3-(N-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
105	3-(naftalen-2-iloaminocarboniloksi-metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
106	2-fluorenilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
107	3-(bencilaminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
108	(3-OH)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo

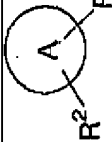
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
109	3-(N-bencil-3-acrilamida)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
110	3-((5-fenil)-pentilamino)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
111	3-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
112	3-[(5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-5-il)-propil]-metil-amino-metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
113	3-(4-(benzotiazol-2-il-piperidin-1-ilcarbonil))-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
114	1-(2-oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
115	3-([2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-N-metilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
116	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	1-Me-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina
117	3-((4-OH-ciclohexilamino)-metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo

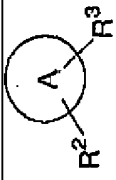
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
118	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-carboxi-benzotiofen-3-ilo
119	3-(bencilo-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
121	3-(3-fenil-aliloksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
122	3-(benciloksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
123	3-(metoxicarbonil-metoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
124	3-(ciclopentilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
125	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
126	3-(fenetil-metilaminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
127	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(bencilaminocarbonil)-benzotiofen-3-ilo
128	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-fenil-indol-4-ilo
129	indol-5-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
130	3-(3-fenil-propilcarbamoil)-metoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo

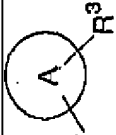
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

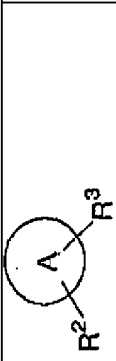
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
131	3-(2-fenil-pirrolidin-1-ilcarbonil)- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
132	3-amino-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
133	3-((5-hidroxi-pentilamino)-metil)- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
134	1-(metoxicarbonil-metoksi)-naftalen- 2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
135	benzo[1,3]dioxolilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
137	isoquinolin-3-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
138	3-fenoksi-fenilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
139	3-(isopropiloksi-carbonil)-naftalen-2- ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
140	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	benzotiofen-2-ilo
141	3-[[1-(naftalen-2-ilcarbonil)- piperidin-4-ilcarbonil]-amino]- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
142	3-(bencilo-metil-aminometil)- naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
143	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	6-(4-butilfenil)- benzotiofen-3-ilo
144	<i>trans</i> -2-fenilcicloprop-1-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
145	2-metoksi-fenil	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
146	benzofuran-2-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
147	2-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
148	2-metilcarboniloksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
149	2-hidroxi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
150	piridin-2-ilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
151	2-amino-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
152	3-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
153	3-trifluorometoksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
154	3-metoksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
155	2-metil-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
156	2,6-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
157	4-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
158	2-ureido-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
159	2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ -fenilo	H	CHO	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
160	2-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
161	3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
162	3,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
163	2,3-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
164	2-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
165	2,3-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
166	3-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
167	3-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
168	3,5-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
169	2,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
170	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
171	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
172	3-amino-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
173	fenilo	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-		1	0	naftalen-1-ilo
174	fenilo	3-metoxi-prop-1-ilo	OH	1	0	naftalen-1-ilo
175	fenilo	3-metoxi-prop-1-ilo	3-metoxi-prop-1-il-oxi	1	0	naftalen-1-ilo
176	fenilo	2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil-1-ilo	OH	1	0	naftalen-1-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
177	fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	naftalen-1-ilo
178	fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	2-dimetilamino- etoxi	1	0	naftalen-1-ilo
179	fenilo	(2-dimetilamino)-et-1- ilo		1	0	naftalen-1-ilo
180	fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	0	naftalen-1-ilo
181	fenilo	-(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	-O(CH ₂) ₂ SC(=O)t- butilo	1	0	naftalen-1-ilo
182	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
183	3,4-difluoro-fenilo	(2-dimetilamino)-et-1- ilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
184	3,4-difluoro-fenilo	(2-amino)-et-1-ilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
185	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
186	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t- butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
187	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
188	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
189	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
190	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)metilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
191	3,4-difluoro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
192	2-metoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
193	piridin-2-ilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
194	3-trifluorometoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
195	3-metoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
196	2,6-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
197	2-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
198	3-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
199	3,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
200	2,3-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
201	2-bromo-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
202	2,3-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
203	3-nitro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
204	3-bromo-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
205	3,5-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
206	2,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
207	3,5-dicloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

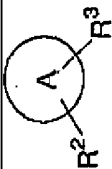
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
208	2,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
209	3-amino-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
210	2-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
211	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
212	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
213	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
214	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
215	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
216	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
217	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
218	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
219	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
220	2,3-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
221	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
222	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
223	3,5-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
224	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
225	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

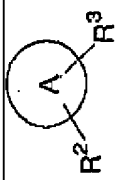
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
226	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
227	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
228	2-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
229	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
230	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
231	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
232	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
233	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
234	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
235	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

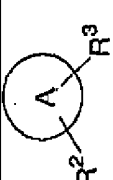
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
236	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
237	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
238	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
239	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
240	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
241	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
242	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
243	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
244	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

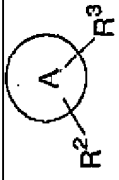
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
245	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
246	2-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
247	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
248	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
249	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
250	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
251	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
252	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
253	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
254	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
255	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
256	2,3-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
257	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
258	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
259	3,5-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
260	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
261	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

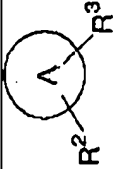
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
262	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
263	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
264	2-metoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
265	piridin-2-ilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
266	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
267	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
268	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
269	2-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
270	3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
271	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
272	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
273	2-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
274	2,3-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
275	3-nitro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
276	3-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
277	3,5-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
278	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
279	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

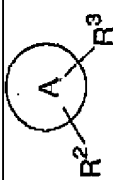
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
280	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
281	3-amino-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
282	2-metoxi-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
283	piridin-2-ilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
284	3-trifluorometoxi-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
285	3-metoxi-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
286	2,6-difluoro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
287	2-cloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
288	3-cloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
289	3,5-difluoro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
290	2,3-difluoro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
291	2-bromo-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
292	2,3-dimetoxi-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
293	3-nitro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
294	3-bromo-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
295	3,5-dimetoxi-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
296	2,5-difluoro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
297	3,5-dicloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
298	2,4-difluoro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
299	3-amino-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
300	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
301	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
302	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
303	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
304	3,5-dibromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
305	3-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
306	2-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
307	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
308	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
309	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
310	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
311	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
312	3,5-dibromo-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
313	3-ciano-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
314	2-ciano-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
315	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

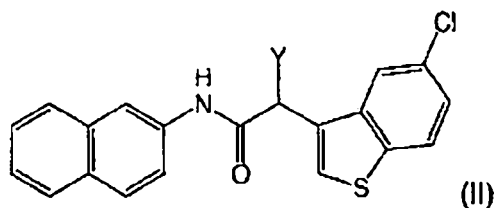
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
316	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
317	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
318	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
319	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
320	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
321	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
322	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
323	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
324	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
325	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
326	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
327	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
328	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
329	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
330	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
331	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
332	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
333	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
334	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
335	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
336	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
337	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
338	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
339	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
340	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
341	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
342	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
343	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
344	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

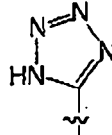
Comp.		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
345	3-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
346	2-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
347	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
348	3-fluoro-5-cloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
349	2-fluoro-3-cloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
350	4-fluoro-3-cloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
351	2-fluoro-5-cloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
352	3,5-dibromo-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
353	3-ciano-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
354	2-ciano-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
355	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

ES 2 357 013 T3

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de Fórmula (II) que se muestran en la Tabla II, excepto compuestos marcados como ejemplos comparativos.



15
20
25
30
35
TABLA II

Comp.	Y
50	-SO ₃ H
Ejemplo comparativo 80	-OC(=O)NH ₂
Ejemplo comparativo 84	-CO ₂ H
Ejemplo comparativo 88	
Ejemplo comparativo 120	-CH ₂ OSO ₂ NH ₂
Ejemplo comparativo 136	-CH ₂ OH

40
45
Las realizaciones preferidas de los ácidos fosfónico y fosfínico de la presente invención incluyen aquellos compuestos de Fórmula (Ib) en la que los sustituyentes son como se han definido anteriormente (incluyendo cualquier combinación de las realizaciones preferidas). Se muestran ejemplos de algunas de estas realizaciones en la Tabla III:

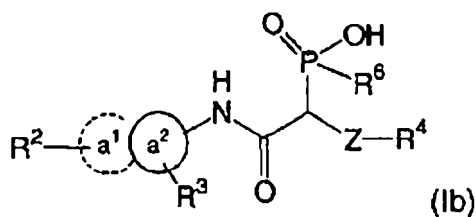
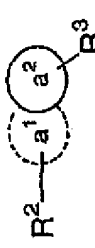
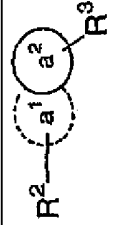
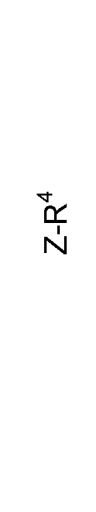
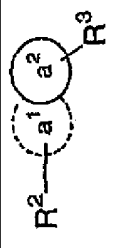


Tabla III

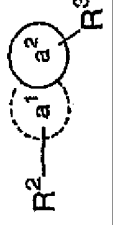
Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
1	naftalen-2-ilo	CH ₃	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
3	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
5	naftalen-2-ilo	OH	5-Me-benzotiofen-2-ilo
8	4-[[1-(naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-ilcarbonil]-amino]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
9	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	naftalen-2-ilo	OH	5-F-benzotiofen-3-ilo
11	naftalen-2-ilo	OH	5-F-N-metil-indol-3-ilo
13	naftalen-2-ilo	OH	5-Br-N-metil-indol-3-ilo
20	naftalen-2-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
22	naftalen-2-ilo	H	N-metil-indol-3-ilo
23	naftalen-2-ilo	H	5-Br-benzotiofen-3-ilo
26	naftalen-2-ilo	OH	benzotiofen-3-ilo
27	naftalen-2-ilo	OH	N-(3-fenil-ail)-indol-3-ilo
28	naftalen-2-ilo	CH ₂ CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
30	benzotiazol-6-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
31	naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
32	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-benzotiofen-3-ilo
33	naftalen-2-ilo	CH ₃	naftalen-1-ilo
34	naftalen-2-ilo	3-metoksi-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
35	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(4-(4-metoxifenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
36	naftalen-2-ilo	fenetilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
39	naftalen-2-ilo	3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
40	naftalen-2-ilo	3-(naftilen-1il)propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
41	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(4-(Benciloxicarbonil)-piperazin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
43	naftalen-2-ilo	3-(4-hidroksifenil)propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
44	3-((benzoiil-piperidin-4-il-amino)-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
45	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
46	3-[(4-fenil-ciclohex-3-enil)-N-metil-aminocarbonil]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
47	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-((4-F-fenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
48	naftalen-2-ilo	(3-fenil)propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
51	naftalen-2-ilo	(4-fenil)butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
52	naftalen-2-ilo	OH	6-Cl-N-metil-indol-3-ilo
53	naftalen-2-ilo	3-(4-metoksi-fenil)propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
54	3-[4-((3-fenil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
55	benzotiofen-5-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
56	naftalen-2-ilo	OH	5-carboxi-N-metil-indol-3-ilo
57	quinolin-3-ilo	OH	naftalen-1-ilo
58	naftalen-2-ilo	OH	7-Cl-N-metil-indol-3-ilo
59	benzo[b]tiofen-6-ilo	OH	naftalen-1-ilo
60	3-[4-(6-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-ilcarbonil]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
61	p-bifenilo	OH	naftalen-1-ilo
62	naftalen-2-ilo	OH	N-ciclopropilmetil-indol-3-ilo
63	naftalen-2-ilo	OH	4-Cl-N-metil-indol-3-ilo
64	benzotiofen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
65	naftalen-2-ilo	OH	5-ciano-N-metil-indol-3-ilo
67	(6-Br)-naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
68	naftalen-2-ilo	OH	Indol-3-ilo
69	2-amino-benzotiazol-5-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
70	3-(ciclohexilamino)metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
71	naftalen-2-ilo	OH	5-Ph-benzotiofen-3-ilo
72	3-(N-bencil-aminocarbonilometil)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
73	3-(piridin-4-il-pirrolidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
74	naftalen-2-ilo	OH	5-metoksi-N-metil-indol-3-il
75	3-(metoxicarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
76	naftalen-2-ilo	OH	6-Br-benzotiofen-3-ilo
77	naftalen-2-ilo	OH	N-isopropil-indol-3-ilo
79	quinolin-6-ilo	OH	naftalen-1-ilo
82	naftalen-2-ilo	OH	N-fenil-indol-3-ilo
83	(4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
85	Indanilo	OH	naftalen-1-ilo.
86	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ilo
87	((3-fenil)pirrolidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
89	naftalen-2-ilo	Ph	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
90	((3-metil)-ciclohexil-amino)metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
91	3-(ciclopentil-N-metilamino-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
92	3-((éster metílico del ácido hexanoico)aminometil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
93	3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
94	3-(fenil-aminocarbonilo)-metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
95	3-(N-fenil-carbamoilo)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
96	quinolin-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
97	3-((4-fenoxi-fenil)-aminocarboniloximetil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
98	naftalen-2-ilo	OH	5-(4-F-fenil)-N-metil-indol-3-ilo
99	naftalen-2-ilo	OH	4-Br-benzotiofen-3-ilo
100	3-[(4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo]	OH	naftalen-1-ilo
101	3-(4-fenil)-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
102	3-((naftaleno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetilamino-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo

5

10

15

20

25

30

35

40

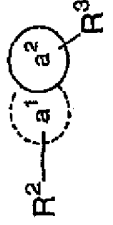
45

50


55

60

65

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
103	3-((3-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
104	3-(N-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
105	3-(naftalen-2-iloaminocarboniloksi-metil)-naftalen-2-il	OH	naftalen-1-ilo
106	2-fluorenilo	OH	naftalen-1-ilo
107	3-(bencilaminometil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
108	(3-OH)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
109	3-(N-bencil-3-acrilamida)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
110	3-((5-fenil)pentilamino)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
111	3-(N-bencil-N-metil-amino-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
112	3-[(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-propil]-metil-amino-metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
113	3-(4-(benzotiazol-2-il-piperidina-1-carbonil))-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
114	1-(2-oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoksi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
115	3-[2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-N-metil-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
116	naftalen-2-ilo	OH	1-Me-1H-pirrololo[2,3-b]piridina

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
117	3-((4-OH-ciclohexilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
118	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-carboxi-benzotiofen-3-ilo
119	3-(bencilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
121	3-(3-fenil-aliloksi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
122	3-(benciloksi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
123	3-(metoxicarbonil-metoksi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
124	3-(ciclopentilamino-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
125	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
126	3-(fenetil-metilamino-metil)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
127	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(bencilaminocarbonil)-benzotiofen-3-ilo
128	naftalen-2-ilo	OH	N-fenil-indol-4-ilo
129	indol-5-ilo	OH	naftalen-1-ilo
130	3-(3-fenil-propilcarbamoil)-metoksi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
131	3-(2-fenil-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
132	3-amino-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
133	3-((5-hidroxi-pentilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
134	1-(metoxicarbonil-metoksi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
135	benzo[1,3]dioxolilo	OH	naftalen-1-ilo
137	isouinol-3-ilo	OH	naftalen-1-ilo

5

10

15

20

25

30

35

40

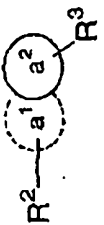
45

50

55

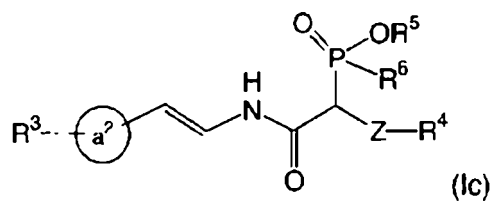
60

65

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
138	3-fenoksi-fenilo	OH	naftalen-1-ilo
139	3-(isopropiloxicarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
140	naftalen-2-ilo	OH	benzotiofen-2-ilo
141	3-{[1-(naftalen-2-ilocarbonil)-piperidin-4-ilcarbonil]-amino}-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
142	3-(bencilmetilaminometil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
143	naftalen-2-ilo	OH	6-(4-butifenil)-benzotiofen-3-ilo
146	benzofuran-2-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


ES 2 357 013 T3

Las realizaciones preferidas de los ácidos fosfónico y fosfínico de la presente invención incluyen aquellos compuestos de Fórmula (Ic) que se muestran en la Tabla IV:



15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

TABLA IV

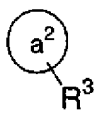
Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
2	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4	4-fluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
6	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
7	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
12	4-amino-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
14	fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
16	3,4-trifluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

65

ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
17	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
18	fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
19	4-fluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
21	2 fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
24	4-fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
25	piridin-3-ilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
29	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₂ CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
37	fenilo	H	OH	naftalen-1-ilo
38	4-metoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
42	4-metil-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
49	3,4-dimetoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

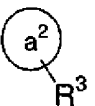
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
66	4-hidroxi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
78	4-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
81	4-trifluorometil-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
145	2-metoksi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
146	benzofuran-2-ilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
147	2-nitro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
148	2-metilcarboniloksi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
149	2-hidroxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
150	piridin-2-ilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
151	2-amino-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

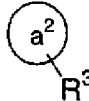
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
152	3-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
153	3-trifluorometoxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
154	3-metoxi-fenilo	H		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
155	2-metil-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
156	2,6-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
157	4-ciano-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
158	2-ureido-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
159	2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ -fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
160	2-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
161	3-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
162	3,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
163	2,3-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
164	2-bromo-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
165	2,3-dimetoksi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
166	3-nitro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
167	3-bromo-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
168	3,5-dimetoksi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
169	2,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
170	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
171	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

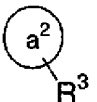
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
172	3-amino-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
173	fenilo	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-		naftalen-1-ilo
174	fenilo	3-metoksi-prop-1-ilo	OH	naftalen-1-ilo
175	fenilo	3-metoksi-prop-1-ilo	3-metoksi-prop-1-il-oxi	naftalen-1-ilo
176	fenilo	2-(1,3-dioxolan-2-il)-et-1-ilo	OH	naftalen-1-ilo
177	fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	naftalen-1-ilo
178	fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		naftalen-1-ilo
179	fenilo	(2-dimetilamino)-et-1-ilo	2-dimetilamino-etoksi	naftalen-1-ilo
180	fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	- OCH ₂ C(=O)NEt ₂	naftalen-1-ilo
181	fenilo	-(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	- O(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	naftalen-1-ilo
182	3,4-difluoro-fenilo	1-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
183	3,4-difluoro-fenilo	(2-dimetilamino)-et-1-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
184	3,4-difluoro-fenilo	(2-amino)-et-1-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
185	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

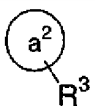
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
186	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
187	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo)	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
188	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	- OCH ₂ C(=O)NEt ₂	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
189	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
190	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)metilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
191	3,4-difluoro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
192	2-metoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
193	piridin-2-ilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
194	3-trifluorometoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
195	3-metoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
196	2,6-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
197	2-cloro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
198	3-cloro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
199	3,5-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
200	2,3-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
201	2-bromo-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
202	2,3-dimetoxi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
203	3-nitro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
204	3-bromo-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
205	3,5-dimetoxi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

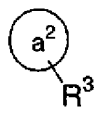
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
206	2,5-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
207	3,5-dicloro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
208	2,4-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
209	3-amino-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
210	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
211	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
212	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
213	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
214	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
215	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

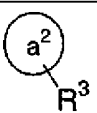
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
216	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
217	3,5-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
218	2,3-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
219	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
220	2,3-dimetoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
221	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
222	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
223	3,5-dimetoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
224	2,5-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
225	3,5-dicloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo

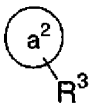
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
226	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
227	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
228	2-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
229	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
230	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
231	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
232	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
233	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
234	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
235	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
236	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
237	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
238	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
239	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
240	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
241	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
242	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
243	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
244	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
245	3-amino-fenil	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

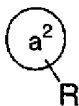
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
246	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
247	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
248	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
249	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
250	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
251	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
252	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
253	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
254	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
255	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
256	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
257	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
258	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
259	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
260	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
261	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
262	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
263	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
264	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
265	piridin-2-ilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo


ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
266	3-trifluorometoxifenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
267	3-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
268	2,6-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
269	2-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
270	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
271	3,5-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
272	2,3-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
273	2-bromofenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
274	2,3-dimetoxifenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
275	3-nitrofenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo

ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
276	3-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
277	3,5-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
278	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
279	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
280	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
281	3-amino-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
282	2-metoksi-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
283	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
284	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
285	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo

ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
286	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
287	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
288	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
289	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
290	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
291	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
292	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
293	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
294	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
295	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo


ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
296	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
297	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
298	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
299	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
300	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
301	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
302	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
303	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
304	3,5-dibromo-fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
305	3-ciano-fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo

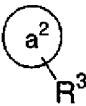
60

65


ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
306	2-ciano-fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
307	3-fluoro-5- trifluorometil- fenilo	H	CH ₃	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
308	3-fluoro-5-cloro- fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
309	2-fluoro-3-cloro- fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
310	4-fluoro-3-cloro- fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
311	2-fluoro-5-cloro- fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
312	3,5-dibromo- fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
313	3-ciano-fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
314	2-ciano-fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
315	3-fluoro-5- trifluorometil- fenilo	H	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo

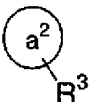
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
316	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
317	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
318	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
319	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
320	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
321	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
322	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
323	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
324	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
325	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

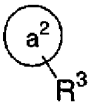
ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
326	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
327	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
328	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
329	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
330	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
331	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
332	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
333	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
334	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
335	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
336	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
337	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
338	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
339	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
340	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
341	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
342	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
343	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
344	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
345	3-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo

ES 2 357 013 T3

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
346	2-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
347	3-fluoro-5- trifluorometil- fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
348	3-fluoro-5-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
349	2-fluoro-3-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
350	4-fluoro-3-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
351	2-fluoro-5-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
352	3,5-dibromo- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
353	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
354	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo
355	3-fluoro-5- trifluorometil- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl- benzotiofen- 3-ilo

ES 2 357 013 T3

Una realización preferida de la presente invención incluye los compuestos representativos que se presentan en la Tabla V.

5

TABLA V

10

15

20

25

30

35

40

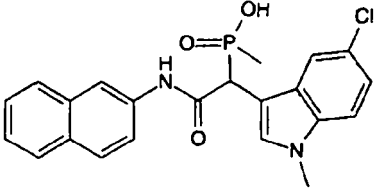
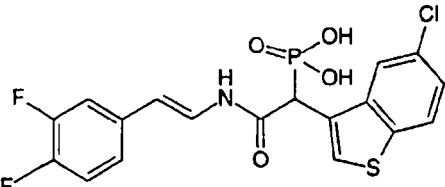
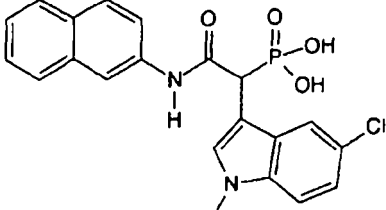
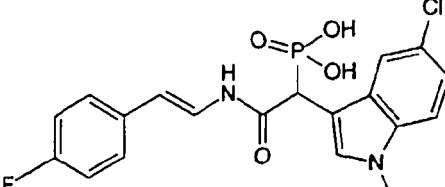
45

50

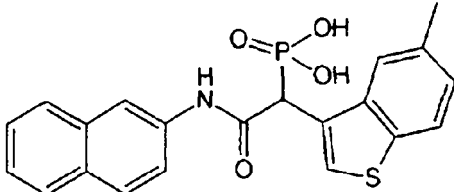
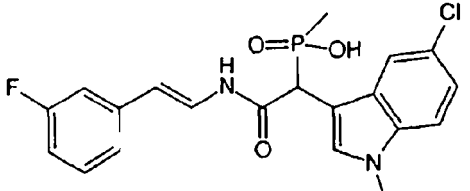
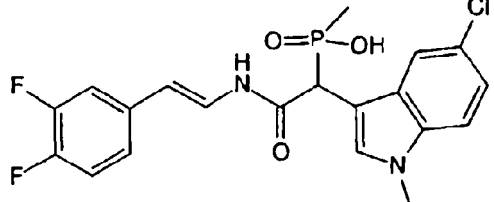
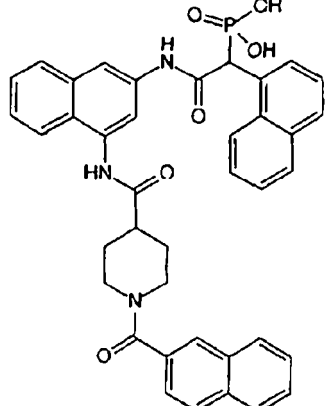
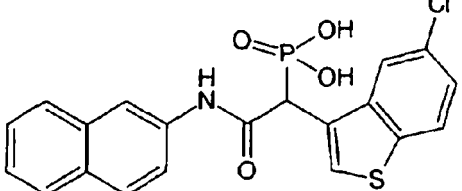
55

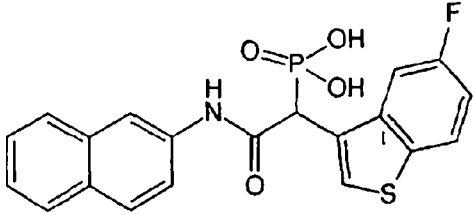
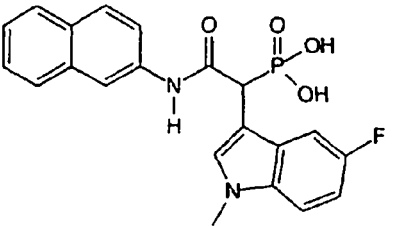
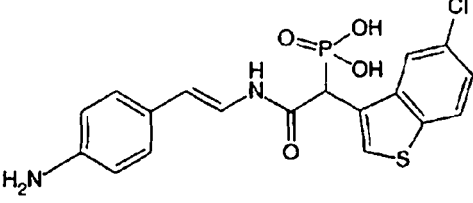
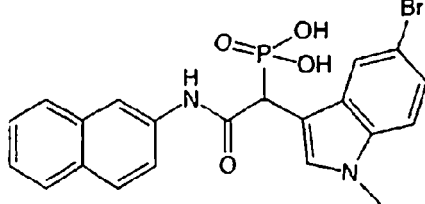
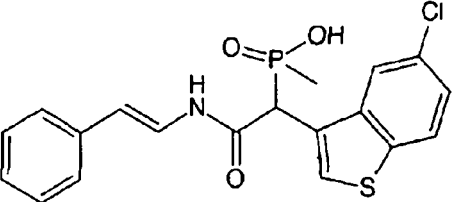
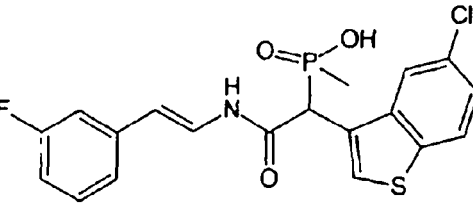
60

65

Comp	
1	
2	
3	
4	

ES 2 357 013 T3

Comp	
5	
6	
7	
8	
9	

Comp	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

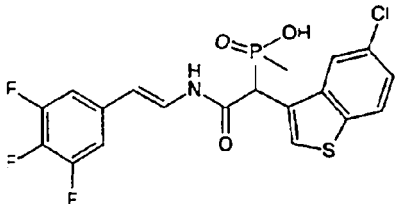
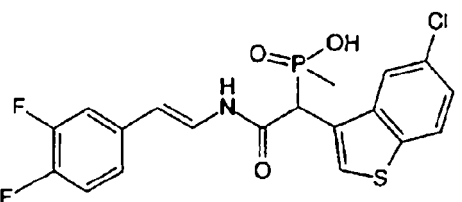
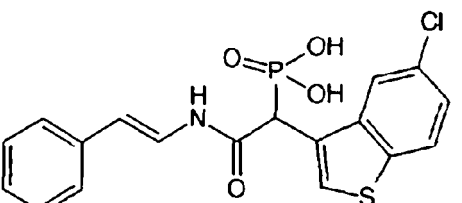
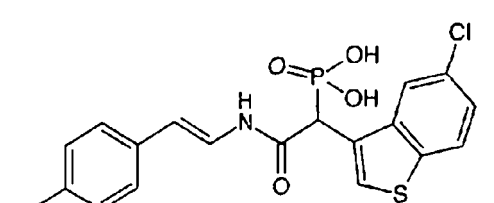
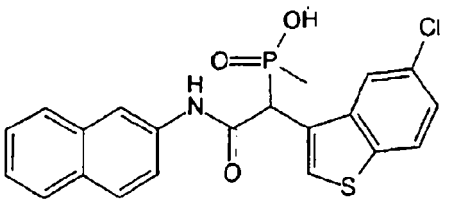
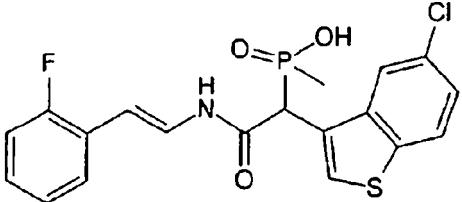
50

55

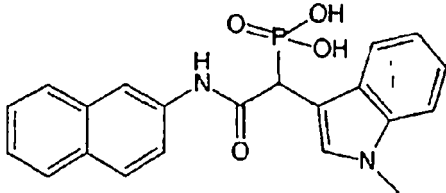
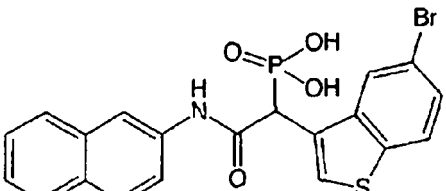
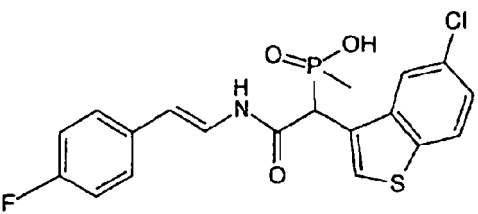
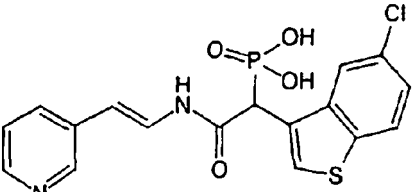
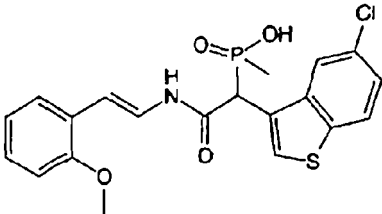
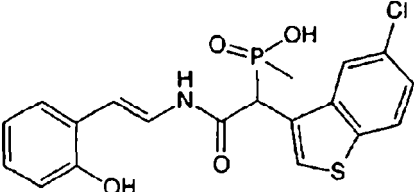
60

65

ES 2 357 013 T3

Comp	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

ES 2 357 013 T3

Comp	
22	
23	
24	
25	
145	
149	

5

10

15

20

25

30

35

40

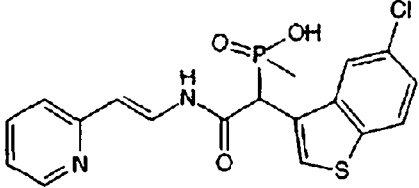
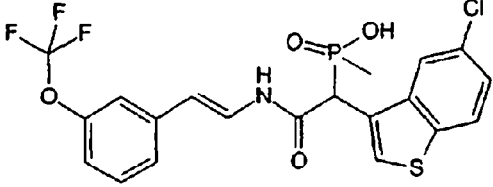
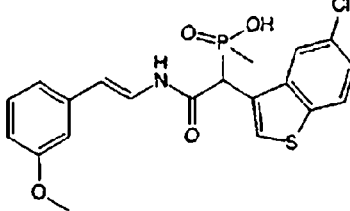
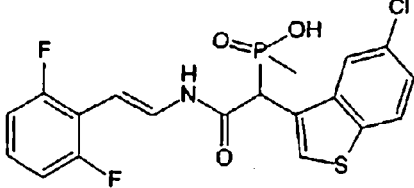
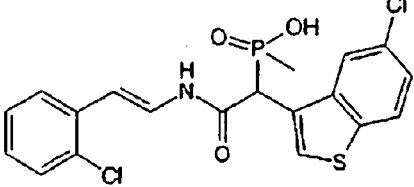
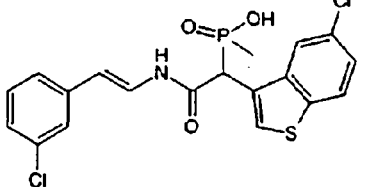
45

50

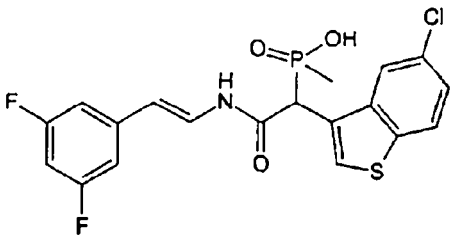
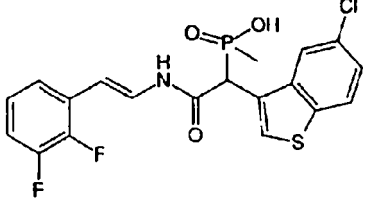
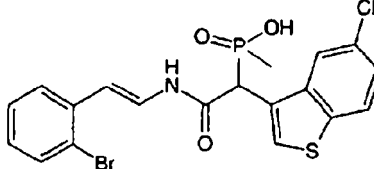
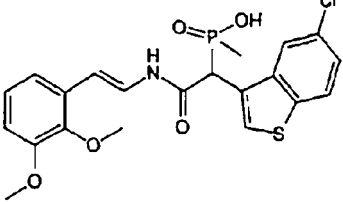
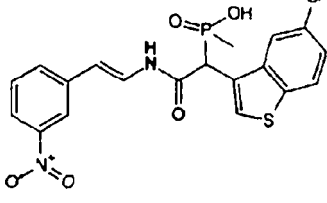
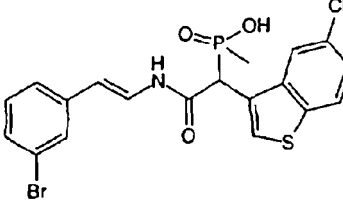
55

60

65

Comp.	
150	
153	
154	
156	
160	
161	

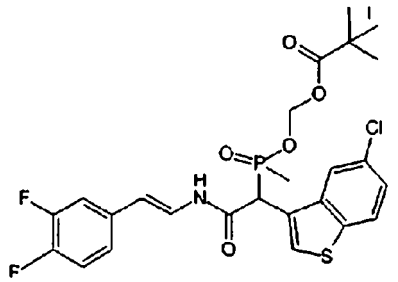
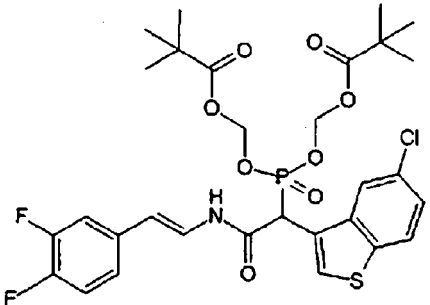
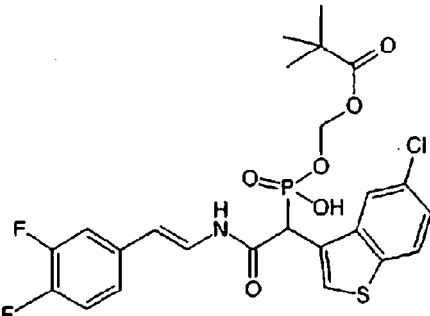
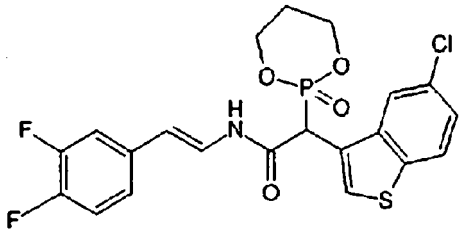
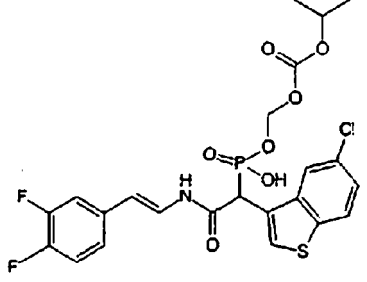
ES 2 357 013 T3

Comp	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 357 013 T3

Comp	
168	
169	
170	
171	
172	
177	

Comp	
182	
186	
187	
189	
191	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Los compuestos de la presente invención también pueden presentarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Jan, 66(1), p1) incluyen ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen y no se limitan a acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicoptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietoduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a ácido hidrídico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico y trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a aluminio, 2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroxi-metil)aminometano, tris(hidroxi-metil)metilamina, trometamina), amoniaco, benzatina, f-butilamina, calcio, cloroprocaína, colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, procaína, quinina, SEH, sodio, trietanolamina (TEA), imidazol y cinc.

Los compuestos de la presente invención pueden ponerse en contacto con un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en aluminio, 2-amino hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como aminometano de tris(hidroxi-metil), tris(hidroxi-metil)metilamina, trometamina), amoniaco, benzatina, f-butilamina, calcio, cloroprocaína, colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, procaína, quinina, SEH, sodio, trietanolamina (TEA), imidazol y cinc para formar una sal.

Los cationes preferidos para su uso en compuestos de la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en benzatina, f-butilamina, calcio, colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, L-lisina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, procaína, quinina, sodio, trietanolamina, imidazol y tris(hidroxi-metil)metilamina (trometamina).

Más preferiblemente, se seleccionan cationes para su uso en compuestos de la presente invención entre el grupo que consiste en f-butilamina, NH₄OH, imidazol, sodio y tris(hidroxi-metil)metilamina (trometamina).

Más preferiblemente, los cationes para su uso con los compuestos de la presente invención son trometamina y sodio.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos, que se convierten fácilmente *in vivo* en un compuesto activo. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” debe abarcar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con los compuestos descritos específicamente o un compuesto de profármaco que se incluiría evidentemente dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los profármacos de ácido fosfórico (como se describe en De Lombaert S., *et al*, Non-Peptidic Inhibitors of Neutral Endopeptidase 24,11; Design and Pharmacology of Orally Active Phosphonate Prodrugs, Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1995,5(2), 151-154; y, De Lombaert S., *et al*, N-Phosphonometil Dipeptides and Their Phosphonate Prodrugs, a New Generation Neutral Endopeptidase (NEP, EC 3,424,11) Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 498-511) y los profármacos de ácido fosfónico pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con esta invención pueden tener al menos un centro quiral y por lo tanto pueden existir como enantiómeros. Además, los compuestos de la presente invención también pueden poseer dos o más centros quirales y por lo tanto también pueden existir como diastereómeros. Donde, los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Por consiguiente, los compuestos pueden prepararse en forma de mezclas racémicas o por síntesis o resolución enantioespecífica, como enantiómeros individuales. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse a partir de una mezcla racémica en sus componentes racematos por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con una base ópticamente activa, seguido de cristalización fraccional y regeneración de los compuestos de esta invención. La mezcla racémica también puede resolverse por formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral. Debe apreciarse que todos esos isómeros y mezclas de los mismo se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede realizarse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir en forma de polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, "alquilo", si se usa sólo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente -Oalquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma análoga, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, en el que una cadena de alquenilo tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena de alquinilo tiene al menos un triple enlace en la cadena. Una cadena de alquilo y alcoxi puede sustituirse en un átomo de carbono terminal o, cuando actúa como un grupo de enlace, dentro de la cadena de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados, monocíclicos o policíclicos de 3 a 20 miembros de átomos de carbono (preferiblemente de 3 a 14 miembros de átomos de carbono). Además, un anillo cicloalquilo puede condensarse opcionalmente para dar uno o más anillo cicloalquilo. Los ejemplos de dichos anillos incluyen, y no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y adamantilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 10 miembros en el que de 1 a 4 miembros son nitrógeno o un anillo cíclico no aromático de 5 a 10 miembros en el que cero, uno o dos miembros son nitrógeno y haya dos miembros es oxígeno o azufre; en los que, opcionalmente, el anillo contiene cero, uno o dos enlaces insaturados. Como alternativa, el anillo de heterociclilo puede condensarse para dar un anillo de benceno (heterociclilo condensado con benzo), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros, un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros (como se ha definido anteriormente pero ausente de la opción de un anillo condensado adicional) o condensado con el carbono de unión de un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo para formar un resto espiro. Para los compuestos de la presente invención, los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo heterocíclico están totalmente saturados. Otros compuestos de la invención pueden tener un anillo heterociclilo parcialmente saturado. Además, el heterociclilo puede puentearse para formar anillos bicíclicos. Los anillos heterociclilo parcialmente saturados preferidos pueden tener de uno a dos dobles enlaces. Dichos compuestos no se consideran totalmente aromáticos y no se les hace referencia como compuestos heteroarilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

El término "arilo" se refiere a un anillo insaturado, aromático de 6 miembros de carbono o a un anillo policíclico insaturado aromático de 10 a 20 miembros de carbono. Los ejemplos de dichos anillo arilo incluyen, y no se limitan a, fenilo, naftalenilo y antraceno. Los grupos arilo preferidos para la realización práctica de esta invención son fenilo y naftalenilo.

El término "cicloalquilo condensado con benzo" se refiere a una estructura de anillo bicíclico o tricíclico en la que al menos uno de los sustituyentes del anillo es fenilo o naftalenilo y al menos uno de los otros sustituyentes es un anillo cicloalquilo (cicloalquilo como se ha definido anteriormente). Para los propósitos de estas definiciones, los anillo cicloalquilo pueden condensarse para dar un anillo de benceno adicional (para proporcionar sistemas de anillo múltiple condensado, tales como fluoreno). Los ejemplos de dichos cicloalquilo condensados con benzo incluyen, pero sin limitación, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y fluorenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 en el que el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro de heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de anillo de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tiene tres nitrógenos, como mucho dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo heteroarilo se condensa para dar un anillo de benceno (heteroarilo condensado con benzo), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros (como se ha definido anteriormente pero ausente de la opción de un anillo condensado adicional). Los ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen, y no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; los grupos heteroarilo condensados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo.

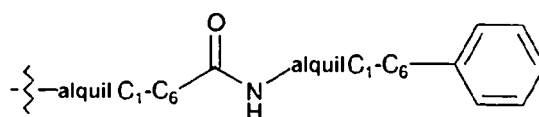
ES 2 357 013 T3

El término “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo y fenetilo). De forma análoga, el término “arilalcoxi” indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los sustituyentes que están sustituidos con halógenos múltiples se sustituyen de manera que proporcionen compuestos que sean estables.

Siempre que aparezca el término “alquilo” o “arilo” o cualquiera de sus raíces de prefijo en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo y alquilamino), debe interpretarse que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para “alquilo” y “arilo.” Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆) harán referencia independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que el alquilo aparece en forma de su raíz de prefijo. Para sustituyentes alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y todas las combinaciones de intervalos dentro del intervalo específico. Por ejemplo alquilo C₁₋₆ incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente así como sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.). Sin embargo, para aclarar los términos “cicloalquilo condensado con benzo C₉-C₁₄”, “cicloalqueno condensado con benzo C₉-C₁₄”, “arilo condensado con benzo C₉-C₁₄”; C₉-C₁₄ se refiere al número de átomos de carbono en el anillo benceno (6) y al número de átomos en el anillo condensado con el anillo benceno, pero no incluye átomos de carbono que puedan colgarse de estos sistemas de anillo múltiple. La cantidad de sustituyentes acoplados a un “opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes” a la cantidad de valencias abiertas en el resto disponibles para su sustitución.

En general, bajo las reglas de nomenclaturas convencionales usadas a lo largo de esta divulgación, la porción terminal de las cadenas laterales designadas se describe en primer lugar seguido de las funcionalidades adyacentes al punto de acoplamiento. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente “fenilalquil C₁-C₆ amidoalquil C₁-C₆” se refiere a un grupo de la fórmula:



Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otro sitio en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden seleccionarse por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica así como aquellos métodos expuestos en este documento.

Es ilustrativa de la invención una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. También es ilustrativa de la invención una composición hecha mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración más de la invención es un proceso para elaborar una composición que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de esta invención asociados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores útiles de serina proteasas (en particular, inhibidores de quimasa) que se usan para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas. Se ha reconocido que las serina proteasas, tales como quimasa, producidas por mastocitos están implicadas en una diversidad de sucesos inflamatorios y de curación de heridas (por ejemplo, angiogénesis, deposición de colágeno y proliferación celular). La quimasa desempeña estas funciones activando una diversidad de factores preexistentes presentes en el microambiente adyacente a los mastocitos. Por ejemplo, solamente para nombrar algunas de estas interacciones la quimasa activa el SCF, la angiotensina I a angiotensina II, la endotelina I, el procolágeno de tipo I, las metaloproteinasas, IL-1B, TGF-β, y también degrada la matriz extracelular (de Paulis *et al.* Arch Allerg Immunol 118 (1999) 422-425; Longley *et al.* Proc Natl Acad Sci EE.UU. 94 (1997) 9017-9021). Por consiguiente, la liberación de quimasa desempeña un papel significativo en una diversidad de afecciones patológicas asociadas con la proliferación vascular, fibrosis, restauración tisular, inflamación y similares.

Algunas de estos trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas incluyen, y no se limitan a, rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, lesión pulmonar aguda (por ejemplo, síndrome de insuficiencia respiratoria (aguda) en adultos), soriasis, artritis, lesión por reperusión, isquemia, hipertensión, hipercardia, infarto de miocardio, lesión por insuficiencia cardiaca asociada con infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, arterioesclerosis, saroidosis, estenosis o restenosis vascular (por ejemplo, asociada con lesión vascular, angioplastia, endoprótesis vascular o injertos vasculares), fibrosis pulmonar, fibrosis renal (por ejemplo, asociada con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación de adhesiones posquirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides, artritis reumatoide, penfigoide vesicular y aterosclerosis. Adicionalmente, estos compuestos pueden usarse para modular la curación de heridas y restaurar (por ejemplo, hipertrofia cardiaca) así

como modulación inmune. La utilidad de estos compuestos para tratar trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas se ilustra mediante las siguientes discusiones no limitantes de los mecanismos de acciones de quimasa propuestos. Otros trastornos que pueden tratarse con inhibidores quimasa que pueden terminarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el este documento y el uso de modelos de animales nuligénicos y similares.

Como se ha mencionado anteriormente, la quimasa convierte la angiotensina I en angiotensina II, y esta actividad se ha asociado con la proliferación vascular. En extractos vasculares humanos aproximadamente solo el 8% de la actividad de angiotensina II se inhibe por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (lisinopril) mientras que el 95% se inhibe por un inhibidor de quimasa. En injertos venosos, lesión vascular asociada con lesión por catéter o globo, la quimasa induce hiperplasia vascular y restenosis en perros (Takai y Miyazaki, 21 (2003) 185-189). Este mismo mecanismo de acción se esperaría también aplicar a la restenosis asociada con el uso de endoprótesis vasculares. Los trastornos patológicos mediados por serina proteasas asociados con angiotensina II, incluyen pero sin limitación, hipertensión, hipercardia, infarto de miocardio, arterioesclerosis, saroidosis, estenosis o restenosis vascular (por ejemplo, asociada con lesión vascular, angioplastia, endoprótesis vasculares o injertos vasculares), y similares.

La fibrosis patológica puede asociarse con la degeneración de órganos (por ejemplo, piel, corazón, riñones o hígado) o como una consecuencia de cirugía no deseable. La prevención de la formación de fibrosis patológica sería beneficiosa en una diversidad de enfermedades. Por ejemplo, la quimasa de mastocitos se ha implicado en fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, formación de adhesiones posquirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides y similares.

En los mastocitos cardiacos se ha implicado en hipertrofia cardiaca, que implica tanto fibrosis como restauración. La hipertrofia cardiaca se desarrolla para conservar su función normalizando la tensión parietal de las cámaras. Los mastocitos se han implicado como participantes en el desarrollo de fibrosis miocárdica y sobrecarga de presión sistólica inducida por hipertrofia (Hara *et al.*, J. Exp. Med. 195 (2002) 375-381). Se cree que la restauración cardiaca asociada bajo estas condiciones implica la quimasa de mastocitos, que activa la endotelina 1, las metaloproteinasas de la matriz y el TGF- β . Los inhibidores de quimasa han demostrado ejercer una función cardioprotectora favorable en un modelo de hipertrofia canina (Matsumoto *et al.*, Circulation 107 (2003) 2555-2558).

La quimasa de mastocitos en los riñones también se ha implicado en la fibrosis patológica. Por ejemplo, también se ha descrito que los mastocitos están implicados en la glomerulonefritis (Ehara and Shigematsu, kidney Inter. 54 (1998) 1675-1683). Los resultados de esto encontraron que los mastocitos eran uno de los tipos celulares constitutivos en el intersticio de pacientes con nefritis por IgA y contribuían a la fibrosis intersticial dando como resultado el deterioro de la función renal. De manera similar, la fibrosis hepática se ha asociado con los mastocitos (Yamashiro *et al.*, Virchows Arch. 433 (1998) 471-479). Aunque los mecanismos de la fibrosis en el riñón y en el hígado no se han definido tan bien como en la fibrosis coronaria, es muy probable que la quimasa funcione a través de rutas de señalización similares para causar fibrosis (especialmente en fibrosis hepática en la que la fibrosis parece ocurrir más frecuentemente cuando los mastocitos se tiñen positivos para quimasa).

La quimasa también está implicada en la formación de adhesiones fibrosas asociadas con cirugía. Se han ensayado inhibidores de quimasa en dos modelos animales diferentes y se ha observado que reducen la cantidad de adhesiones (Okamoto *et al.*, J. Surg. Res. 107 (2002) 219-222 y Lucas *et al.*, J. Surg Res. 65 (1999) 135). También se ha sugerido que la prevención de las adhesiones está asociada con el bloqueo de la activación del TGF- β latente por quimasa (Yoa *et al.*, J. Surg. Res. 92 (2000) 40-44).

En ratones artríticos inducidos por colágeno se muestran cantidades de mastocitos aumentadas y expresión de quimasa en inflamación fibroproliferativa (Kakizoe *et al.*, Inflamm. Res. 48 (1999) 318-324). En la artritis reumatoide humana la densidad de mastocitos aumentada en la membrana sinovial superficial está asociada con la gravedad de la enfermedad (Grotis-Graham and McNeil, Arthritis & Rheumatism 40 (1997) 479-489). Estos autores argumentaron que la quimasa y su capacidad para activar las metaloproteinasas desempeña una importante función en el rápido deterioro funcional observado en la artritis reumatoide.

La quimasa de mastocitos se ha implicado en arterosclerosis mediante su capacidad para escindir la apolipoproteína B-100 del LDL lo que facilita la agregación de lipoproteínas y la captación por macrófagos (Paananen *et al.*, J. Biol. Chem. 269 (1994) 2023-2031). La quimasa también degrada la apolipoproteína A del HDL, lo que reduciría la salida de colesterol y aumentaría la deposición de lípidos (Lindstedt *et al.*, J. Clin. Invest. 97 (1996) 2174-2182). Por lo tanto, la quimasa está implicada en dos rutas diferentes de aterosclerosis.

En este documento se describe un método para tratar trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasas en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos de composiciones descritas anteriormente. También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o mediada por serina proteasas en un sujeto que lo necesita. El termino "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere a mejorar, detener, retrasar o paliar una enfermedad inflamatoria o mediada por serina proteasas en un sujeto que lo necesita. Se pretende que todos estos tratamientos se incluyan dentro del ámbito de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, los componentes individuales de las composiciones descritas en este documento también pueden administrarse individualmente en tiempos diferentes durante el transcurso de la terapia o

simultáneamente en formas de combinación divididas o simples. Por tanto, debe entenderse que la presente invención incluye todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y la expresión “administración” debe interpretarse de acuerdo con esto.

5 El término “sujeto”, como se usa en este documento, se refiere a un animal (preferiblemente, un mamífero; más preferiblemente, un ser humano) que ha sido el objeto del tratamiento, observación y experimento.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en este documento, significa la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que investiga un científico, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar.

Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para preparar las composiciones de esta invención, uno o más de los compuestos de Fórmula (I) o una sal de los mismos como el ingrediente activo, se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). En la técnica se conocen bien vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables. La descripción de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables puede encontrarse en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por el American Pharmaceutical Association y el Pharmaceutical Society of Great Britain.

Se han descrito métodos de formulación de composiciones en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editado por Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editado por Avis *et al.*, y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editado por Lieberman *et al.*, publicado por Marcel Dekker, Inc.

Para preparar una composición de la presente invención en forma de dosificación líquida para administración oral, tópica, por inhalación-insuflación y parenteral, puede emplearse cualquiera de los medios o excipientes farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para las formas de dosificación líquidas, tales como suspensiones (por ejemplo, coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones; los vehículos y aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes humectantes, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes controladores del pH (por ejemplo, tampones), agentes osmóticos, colorantes, saporíferos, fragancias, conservantes (por ejemplo, para controlar el crecimiento microbiano, etc.) farmacéuticamente aceptables y puede emplearse un vehículo líquido. Para cada forma de dosificación líquida, no serán necesarios todos los componentes indicados anteriormente.

En las preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina, píldoras y comprimidos (incluyendo cada uno, formulaciones de liberación inmediata, liberación temporalizada y liberación prolongada), los vehículos y aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, emolientes, agentes disgregantes y similares. Debido a su fácil administración, los comprimidos y capsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden cubrirse con azúcares, con gelatina, con películas o con recubrimientos entéricos por técnicas convencionales.

Preferiblemente estas composiciones se encuentran en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, capsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones en aerosol o líquidas de dosis medidas, gotas, ampollas, dispositivos auto inyectores o supositorios para la administración por vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración semanal o mensual; por ejemplo, puede adaptarse una sal insoluble del compuesto activo, tal como sal decanoato, para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular.

Para la preparación de composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes para la formación de comprimidos convencionales tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, lubricantes, antiadherentes y emolientes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón (es decir, almidón de maíz, de trigo o de patata, que puede hidrolizarse), lactosa (granulada liofilizada o anhidra), sacarosa, diluyentes basados en sacarosa (azúcar glaseado, sacarosa más aproximadamente del 7 al 10% en peso de azúcar invertida; sacarosa más aproximadamente el 3% en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertida, aproximadamente el 4% de azúcar invertida, aproximadamente del 0,1 al 0,2% en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir, celulosa microcristalina AVICEL™ disponible en FMC Corp.), fosfato dicálcico, sulfato cálcico dihidrato, lactato cálcico trihidrato y similar. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, goma de guar, goma de tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y compuestos de celulosa (es decir metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinantes hidrosolubles o dispersables (es decir, ácido algínico y sales de los mismos, silicato magnésico de aluminio, hidroxietilcelulosa (es decir TYLOSE™ disponible en Hoechst Celanese), polietilenglicol, ácidos poli-

sacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidones (de maíz, patata, etc.), glicolatos sódicos de almidón, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato magnésico de aluminio), celulosas (tales como carboximetilcelulosa sódica y celulosa microcristalina reticuladas), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir, goma de agar, de guar, de algarrobo, de karayá, de pectina y de tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y similares. Los emolientes adecuados incluyen, pero sin limitación, talco, almidón de maíz, sílice (es decir, sílice CAB-O-SIL™ disponible en Cabot, sílice SYLOID™ disponible en W. R. Grace/Davison, y sílice AEROSIL™ disponible en Degussa) y similares. Los edulcorantes y saporíferos pueden añadirse a formas de dosificación sólidas masticables para mejorar el buen sabor de la forma de dosificación oral. Adicionalmente, pueden añadirse colorantes y recubrimientos o aplicarse a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del fármaco o por motivos estéticos. Estos vehículos se formulan con el principio activo farmacéutico para proporcionar una dosis apropiada, exacta del principio activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.

Generalmente estos vehículos se mezclan con el principio activo farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del principio activo farmacéutico de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Generalmente la preformulación estará formada por uno de estos tres métodos habituales: (a) granulación por vía húmeda, (b) granulación por vía seca y (c) mezcla en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el principio activo se dispersa homogéneamente a través de la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Después, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras que contienen las nuevas composiciones también pueden formularse en comprimidos o píldoras multicapa para proporcionar un producto de liberación prolongada o proporcionar productos de liberación dual. Por ejemplo, una capsula o un comprimido de liberación dual puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica, que sirve para soportar la disgregación en el estomago y permite que el componente interno pase intacto al interior del duodeno o se retrase la liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos, puede usarse una diversidad de materiales, incluyendo dichos materiales varios materiales poliméricos tales como goma laca, ftalato de celulosa de acetato, ftalato de polivinil acetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de metacrilato y etacrilato y similares. Los comprimidos de liberación prolongada también pueden fabricarse por recubrimiento pelicular o granulación por vía húmeda usando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación por vía húmeda actúan como agentes aglutinantes) o sólidos de bajo punto de fusión en forma fundida (que en una granulación por vía húmeda pueden incorporar el principio activo). Estos materiales incluyen ceras poliméricas naturales y sintéticas, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (es decir, cera de abeja, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetil estearílico y similares), ésteres de jabones metálicos de ácidos grasos y otros materiales aceptables que pueden usarse para granular, cubrir, atrapar o, de otra manera, limitar la solubilidad de un principio activo para conseguir un producto de liberación prolongada o ininterrumpida.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por vía oral o por inyección incluyen, pero sin limitación, soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleaginosas y emulsiones condimentadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como, goma arábiga, de agar, de alginato (es decir, propileno alginato, alginato de sodio y similares), de guar, de karayá, de algarrobo, de pectina, de tragacanto y de xantano, materiales celulósicos tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa y combinaciones de las mismas, polímeros sintéticos tales como polivinil pirrolidona, carbomer (es decir, carboxipolimetileno) y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulguita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensoactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, docusato sódico, laurel sulfato sódico, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. El agente desfloculante o dispersante adecuado incluye lecitinas de calidad farmacéutica. El agente flocculante adecuado incluye, pero sin limitación, electrolitos neutros simples (es decir cloruro de sodio, potasio, cloro y similares), polímeros insolubles muy cargados y especies poli-electrolíticas, iones divalentes o trivalentes hidrosolubles (es decir, sales de calcio, aluminio o sulfatos, citratos y fosfatos) que pueden usarse conjuntamente en formulaciones como agentes tamponantes de pH y flocculantes). Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, parabenos (es decir, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, clorhexidin gluconato, feniletanol y similares. Existen muchos vehículos líquidos que pueden usarse en formas de dosificación farmacéuticas líquidas, sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosificación particular debe ser compatible con el agente (o agentes) de suspensión. Por ejemplo, los vehículos líquidos no polares, tales como ésteres grasos y vehículos líquidos oleaginosos son los que mejor se usan con agentes de suspensión tales como tensoactivos HLB (Equilibrio Hidrófilo Lipófilo) inferiores, hectorita de estearalconio, resinas hidrosolubles, polímeros formadores de películas insolubles en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares tales como

agua, alcoholes, polioles y glicoles son los que mejor se usan con agentes de suspensión tales como tensoactivos HLB superiores, silicatos de arcillas, gomas, componentes celulósicos hidrosolubles, polímeros hidrosolubles y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa, se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma de dosificación intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches transdérmicos en la piel, cuya composición conocen bien los expertos habituales en esta materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de una dosis terapéutica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en una forma adecuada para la terapia intranasal o por inhalación. Para dicha terapia, los compuestos de la presente invención se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión, desde un envase pulverizador con bomba, que se aprieta o se bombea, o como un pulverizador en aerosol desde un envase presurizado o un nebulizador (tal como un inhalador de dosis medida, un inhalador para polvo seco u otros modos o dispositivos convencionales o no convencionales para la administración por inhalación) usando un propulsor adecuado (tal como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El envase o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión de compuesto activo. Para usar en un inhalador o en un insuflador, pueden formularse cápsulas y cartuchos (tales como los fabricados a partir de gelatina) que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposomal, tales como vesículas pequeñas unilaminares, vesículas grandes unilaminares, vesículas multilaminares y similares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales en los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacéuticos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil metacrilamidafenol, prolidroxietil aspartamidafenol y polietil enoxidopoliisina sustituido por restos de palmitoílo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, a homopolímeros y copolímeros (que significa polímeros que contienen dos o más unidades de repetición químicamente diferenciables) de lactida (que incluye ácido d-, l- láctico y meso lactida), glicolida (que incluye ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), trimetileno carbonato (1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquilo de trimetileno carbonato, δ -valerolactona, β -butirolactona, γ -butirolactona, ϵ -decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan-2-ona (que incluye su número 1,5,8,12-tetraoxacicotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles y mezclas de los mismos.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de los mismos puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg/dosis a aproximadamente 300 mg/kg/dosis. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg/dosis a aproximadamente 100 mg/kg/dosis. Más preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg/dosis a aproximadamente 50 mg/kg/dosis. Más preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg/dosis a aproximadamente 30 mg/kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo, contenido por unidad de dosificación (por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares), como se describe en este documento, estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 21.000 mg/día para un sujeto, por ejemplo, que tiene un peso promedio de 70 kg. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de cápsulas que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el sujeto a tratar.

Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la intensidad de la preparación y el avance de la patología. Además, factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluyendo la edad, el peso, la dieta del sujeto y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los nombres representativos de la IUPAC para los compuestos de la presente invención se obtuvieron usando el programa informático de nomenclatura SOFTWARE™ Index Name Pro versión 4,5 de ACD/LABS proporcionado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canadá o AutoNom versión 2,1 proporcionado por Beilstein Informations Systeme.

ES 2 357 013 T3

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como se indican a continuación:

5	Boc =	terc-butoxicarbonilo
	BOC-ON =	2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetonitrilo
	BuLi =	n-butillitio
10	f-BuOH =	terc-butanol
	Comp. =	compuesto
	d =	día/días
15	DCC =	diciclohexilcarbodiimida
	DIPEA =	diisopropiletilamina
20	EtOH =	etanol
	h =	hora/horas
	HOBt =	hidroxibenzotriazol
25	KH =	hidruro potásico
	LDA =	litio diisopropiamida
30	M =	molar
	Mel =	yoduro de metilo
	MeOH =	metanol
35	min =	minutos
	NT =	no ensayado
40	PPA =	ácido polifosfórico
	ta/TA =	temperatura ambiente
	THF =	tetrahidrofurano
45	TFA =	ácido trifluoroacético
	TMSBr =	bromotrimetilsilano.

50 **Métodos sintéticos generales**

Pueden sintetizarse compuestos representativos de la presente invención de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos posteriormente y se ilustran más en particular en los esquemas que les suceden. Puesto que los esquemas son una ilustración, no debe entenderse que la invención se limita a las reacciones químicas y condiciones expresadas.

La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas entra dentro de la capacidad del experto en la materia.

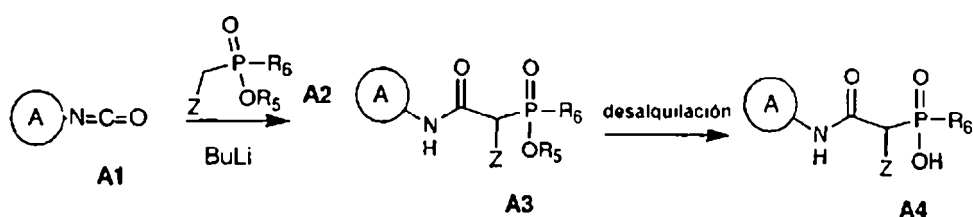
60 Los siguientes esquemas describen métodos sintéticos generales mediante los que pueden prepararse intermedios y compuestos diana de la presente invención. Pueden sintetizarse compuestos representativos adicionales y estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos usando los intermedios preparados de acuerdo con los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos para los expertos en la materia. Todos estos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Puesto que el esquema es una ilustración, no debe interpretarse que la reacción se limita a las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida entra dentro de la capacidad del experto en la materia.

ES 2 357 013 T3

El Esquema A ilustra el método general para la preparación de compuestos de la presente invención mediante la reacción de un anión fosfonato o fosfinato (preparado a partir de su Compuesto A2 de fosfonato o fosfinato y una base organometálica, tal como n-butil litio) para dar isocianato A1 en un disolvente tal como THF para proporcionar compuesto A3 de amidofosfonato o amidofosfinato. Un experto en la materia reconocerá que pueden usarse transformaciones químicas convencionales para preparar ciertos sustituyentes R² y R³ de la presente invención. Por ejemplo, para la preparación de un compuesto en el que R³ es amino, un grupo nitro puede reducirse con hidrazina hidrato en presencia de un catalizador de paladio; o, para la preparación de un compuesto en el que R³ es ureido, un compuesto en que R³ es un grupo amino pueden hacerse reaccionar con una sal cianato o similar.

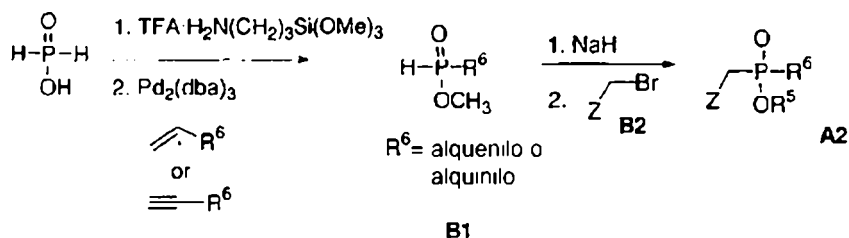
El compuesto A2, en el que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos (Katritsky *et al.* Org. Prep. Proced. Int, 1990, 22(2), 209-213; J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 9386-9387; y Chem. Ber., 1963, 96, 3184-3194). Los compuestos fluorados R⁶ pueden prepararse siguiendo métodos conocidos en la técnica, tales como métodos similares a los expuestos en Garabadzha *et al.*, Journal General Chemistry URSS, Traducción del inglés, 1981, páginas 1905-1910. El Compuesto A3 puede desalquilarse con bromotrimetilsilano en un disolvente tal como piridina, seguido de tratamiento con HCl diluido para proporcionar el Compuesto A4.

Esquema A



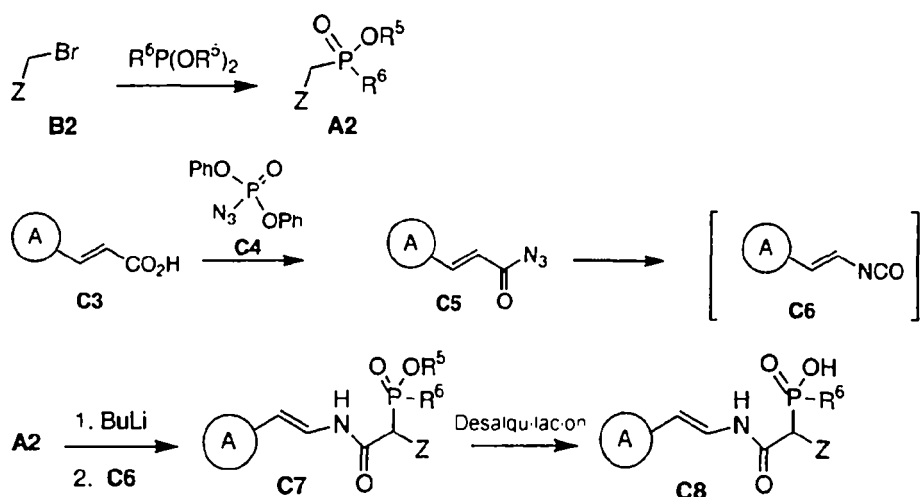
El Compuesto A2, en el que Z es un anillo heteroarilo o arilo, puede prepararse a partir de un anillo heteroarilo sustituido con haloalquilo conocido o disponible en el mercado. Otro método para preparar el compuesto A2 usa una sal de amonio cuaternario diferente de un haluro de alquilo.

Esquema B



El Esquema B muestra un método para preparar el Compuesto A2 en el que R⁶ es un sustituyente alquilo o alqueno usando métodos descritos en la bibliografía (J. Organomet. Chem. 2002, 643-644, 154-163; J. Amer. Chem. Soc. 2002, 124, 9386-9387). Un método alternativo para preparar dichos compuestos se describe en la bibliografía (Med. Chem. 1995, 38 (17), 3297-3312; Biorg. Med. Chem. 1999, 7, 2697-2704).

Esquema C



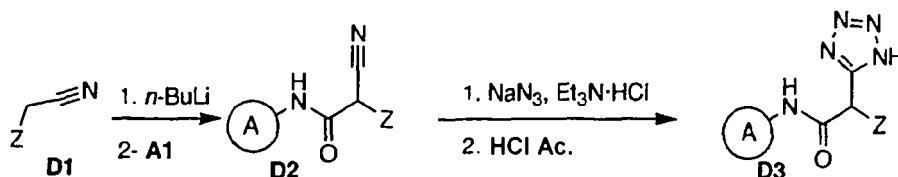
ES 2 357 013 T3

El Esquema C ilustra un método general para la preparación de compuestos de la presente invención en los que el sistema de anillo A de Fórmula (I) es un sustituyente arilo y n de la Fórmula (I) es igual a 1. La reacción de un ácido carboxílico α/β -insaturado, Compuesto C3, con éster dialquílico del ácido fosforazídico, Compuesto C4, proporciona el Compuesto C5. El Compuesto C5 puede someterse posteriormente a transposición de Curtius para proporcionar un intermedio de isocianato, Compuesto C6. El Compuesto C6 puede tratarse con un anión de fosfonato o fosfinato (como se ha descrito previamente en el Esquema A) en un disolvente aprótico tal como THF para producir el Compuesto C7 de amidofosfonato o amidofosfinato. El Compuesto C7 puede desalquilarse con bromotrimetilsilano seguido de tratamiento con HCl diluido para proporcionar el Compuesto C8.

10

Esquema D

15



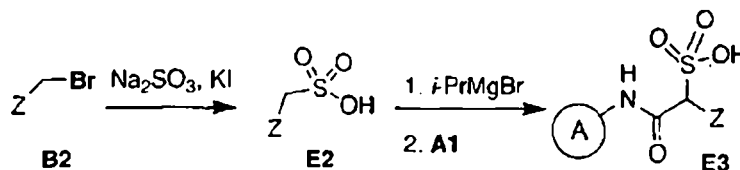
20

El Esquema D ilustra adicionalmente la preparación de compuestos de la presente invención en los que Y de la Fórmula (I) es un sustituyente heteroarilo. El Compuesto D1 puede disolverse en un disolvente aprótico, se trató con una base organometálica, tal como n-BuLi, y posteriormente se hace reaccionar con Compuesto A1 de isocianato para proporcionar el Compuesto D2. El Compuesto D2 puede someterse a una reacción de cicloadición con azida sódica para proporcionar el Compuesto D3.

25

Esquema E

30



35

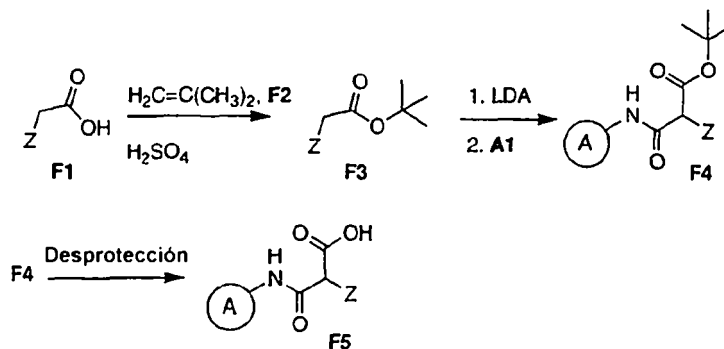
El Esquema E muestra la preparación de compuestos de la presente invención en los que Y de la Fórmula (I) es un ácido sulfónico. El Compuesto B2 puede tratarse con sulfito sódico para proporcionar el Compuesto E2. Después, el Compuesto E2 puede tratarse con una base organometálica, tal como bromuro de isopropilmagnesio y se hace reaccionar con el Compuesto A de isocianato para producir el Compuesto E3.

40

45

Esquema F

50



55

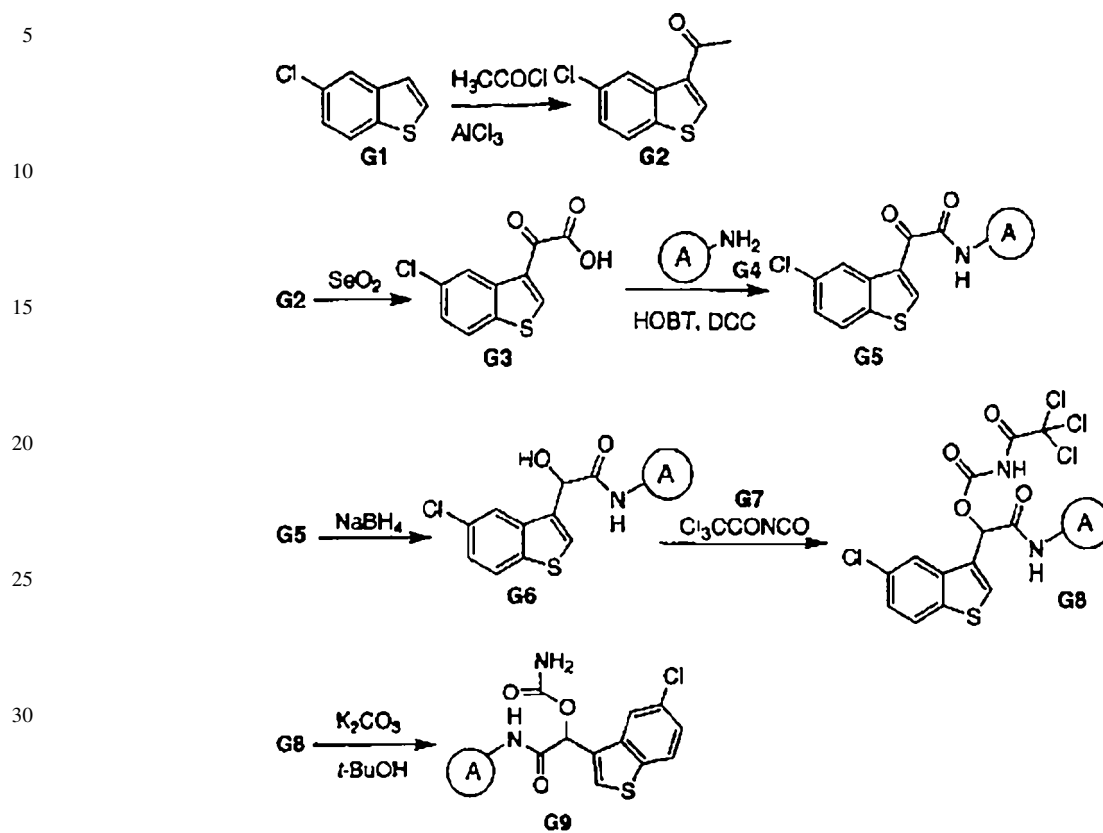
60

El Esquema F ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que Y de la Fórmula (I) es un ácido carboxílico. El Compuesto F1 puede hacerse reaccionar con isobutileno en condiciones ácidas para proporcionar el Compuesto F3 de éster. Después, el Compuesto F3 puede tratarse con una base fuerte, tal como dietilamida de litio y se hace reaccionar adicionalmente con Compuesto A1 de isocianato para dar el Compuesto F4. El Compuesto F4 se convierte en su Compuesto F5 de ácido carboxílico correspondiente por tratamiento con TFA.

65

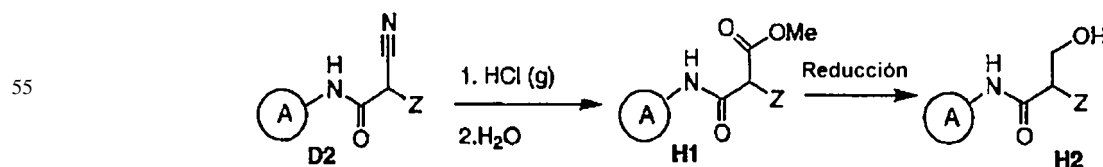
ES 2 357 013 T3

Esquema G



El Esquema G ilustra la preparación de compuestos en los que Y de la Fórmula (I) es un carbamato. El Compuesto G1 puede prepararse por los métodos descritos en la bibliografía (J. Med. Chem. 1989, 32(12), 2548-2554, J. Het. Chem. 1998, 25, 1271). El Compuesto G1 puede convertirse en el Compuesto G2 por el método descrito en la bibliografía (Eur. J. Med. Chem, 2001, 36(1), 55-62). El Compuesto G2 puede oxidarse usando dióxido de selenio para producir el Compuesto G3 de ácido carboxílico resultante. El Compuesto G3 puede acoplarse con el Compuesto G4 de amina en presencia de un agente de acoplamiento, base, agente de activación y disolvente apropiados para proporcionar el Compuesto G5 de amida. En la presente invención, el Compuesto G3 se acopla al Compuesto G4 en presencia de DCC y HOBt para formar el Compuesto G5. El Compuesto G5 puede reducirse en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro sódico para dar el Compuesto G6 de alcohol, que puede tratarse con el Compuesto G7 de isocianato para formar el Compuesto G8. El Compuesto G8 puede desprotegerse en presencia de alcohol t-butílico y carbonato potásico para producir el Compuesto G9 de carbamato.

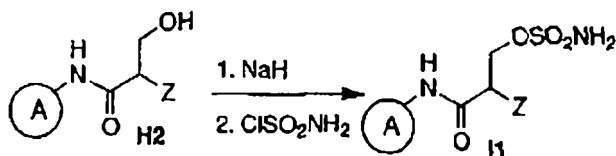
Esquema H



El Esquema H ilustra la preparación de compuestos en los que Y de la Fórmula (I) es hidroximetilo. El Compuesto D2 de nitrilo puede convertirse en un imidato en presencia de gas HCl seguido de hidrólisis para producir el Compuesto H1. El Compuesto H1 puede reducirse para dar un alcohol primario en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro sódico, para dar el Compuesto H2 de alcohol metílico.

ES 2 357 013 T3

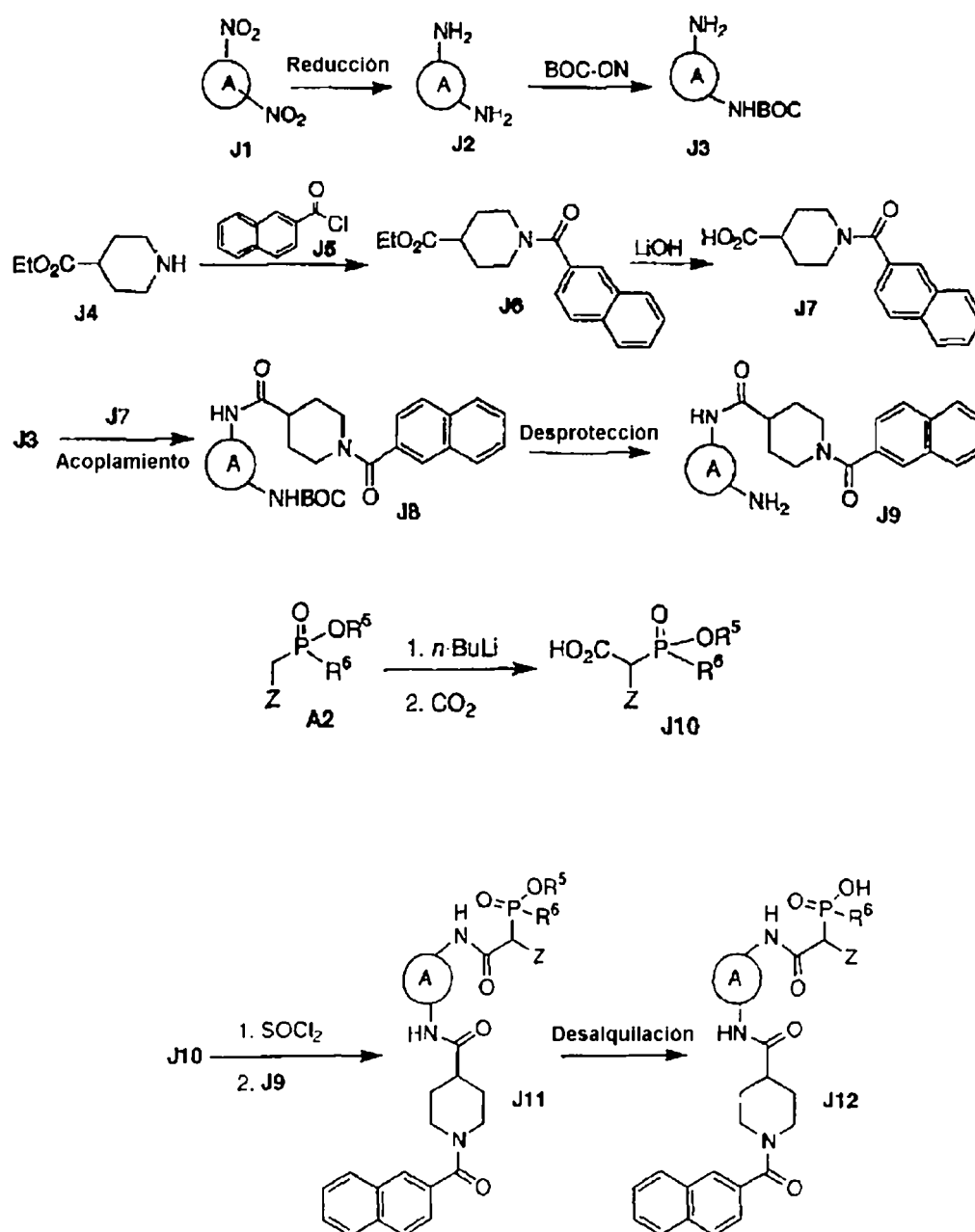
Esquema I



15

El Esquema I ilustra la preparación de compuestos en los que Y de la Fórmula (I) es un grupo metilo de ácido sulfámico. El Compuesto H2 puede tratarse con una base tal como hidruro sódico seguido de la adición de cloruro de sulfamoilo para producir el Compuesto I1.

Esquema J



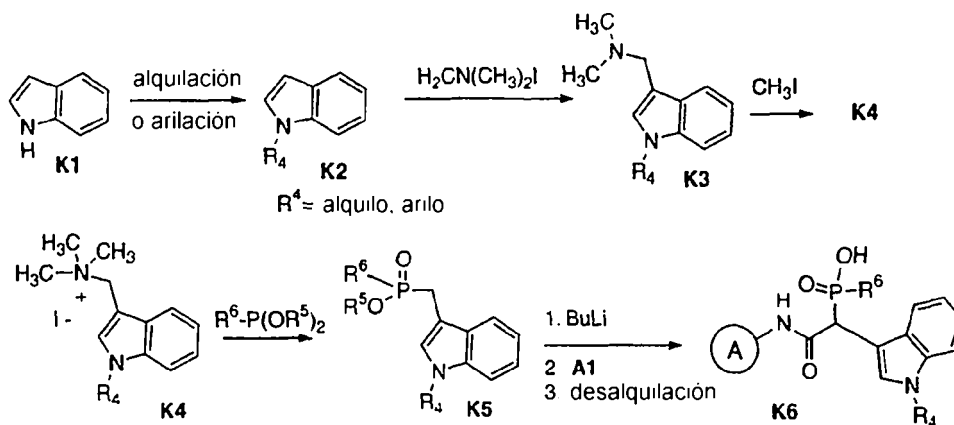
ES 2 357 013 T3

El Esquema J ilustra el método general para la preparación de compuestos de la presente invención en los que R³ es un sustituyente amida en el A como se define por la invención. El compuesto J1 sustituido con dinitro puede reducirse por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio para dar el Compuesto J2 que después puede acilarse con BOC-ON para proporcionar el Compuesto J3.

El Compuesto J4 puede acilarse con el Compuesto J5 de cloruro de ácido para producir el Compuesto J6 seguido de saponificación del Compuesto J6 para proporcionar el Compuesto J7 de ácido carboxílico. El Compuesto J8 puede prepararse acoplado el Compuesto J3 con el Compuesto J7 usando un agente de acoplamiento, agente de activación o un disolvente apropiados.

El grupo protector Boc del Compuesto J8 se retiró en condiciones ácidas para proporcionar la amina libre, el Compuesto J9. El tratamiento del Compuesto A2 con una base organometálica, tal como n-butil litio seguido de con dióxido de carbono proporcionó el éster fosfónico carboxilado, Compuesto J10. El Compuesto J10 se convirtió en su cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo seguido de condensación con el Compuesto J9 de amina para proporcionar el Compuesto J11 de amida. El Compuesto J11 se desalquiló usando bromotrimetilsilano y se trató con HCl para proporcionar el Compuesto J12.

Esquema K

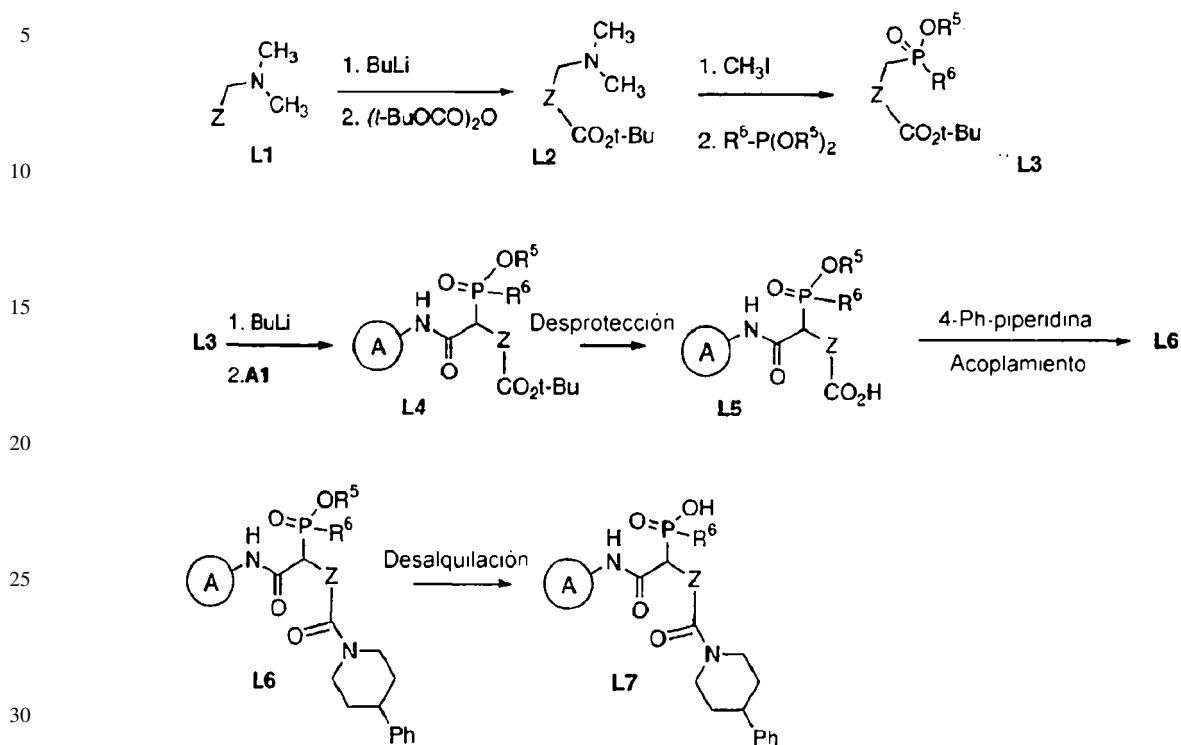


El Esquema K ilustra un método general para la preparación de compuestos de la presente invención en los que Z es un indol N-sustituido como se ha definido previamente. El Compuesto K1 puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo o un agente de arilación, tal como bromobenceno con óxido de cobre, el Compuesto K2. El Compuesto K2 puede tratarse con yoduro de N,N-dimetilmetilenoamonio para proporcionar el Compuesto K3. El Compuesto K3 puede convertirse en el Compuesto K4 usando yoduro de metilo y después se hace reaccionar con un fosfito o fosfonito para proporcionar el Compuesto K5. El Compuesto K5 puede hacerse reaccionar con el Compuesto A1 y desalquilarse como se ha descrito previamente para producir el Compuesto K6.

Opcionalmente, la porción de fenilo del Compuesto K2 puede sustituirse con un alcocarbonilo. En este caso, el éster puede reducirse para dar su alcohol metílico correspondiente y convertirse en un haluro de metilo usando técnicas y reactivos conocidos por los expertos en la materia. Después, el haluro puede convertirse en el Compuesto A2, en el que Z es un indol como se ha definido previamente en la presente invención. El Compuesto A2 puede hacerse reaccionar posteriormente de acuerdo con el Esquema A para formar un compuesto de Fórmula (I) en la que el fosfónico unido a través de la porción arilo del indol Z.

ES 2 357 013 T3

Esquema L



35 El Esquema L ilustra el método general para la preparación de compuestos de la presente invención en los que R⁴ es un sustituyente heterociclilcarbonilo. El Compuesto L1 puede prepararse mediante los procedimientos descritos en JACS 1963, 6, 711-716 y JACS 1971, 93(12), 2897-2904.

40 El Compuesto L1 puede hacerse reaccionar con una base organometálica, tal como butil litio seguido de tratamiento con carbonato de di-terc-butilo para dar el Compuesto L2. El Compuesto L2 puede convertirse en el Compuesto L4 usando los métodos que se han descrito previamente. El Compuesto L4 puede desprotegerse en condiciones ácidas para proporcionar el Compuesto L5. El grupo de ácido carboxílico del Compuesto L5 puede tratarse con una amina, tal como 4-fenilpiperidina, en presencia de un agente de acoplamiento, base, agente de activación y un disolvente apropiados, para proporcionar el Compuesto L6. La desalquilación del Compuesto L6 como se ha descrito anteriormente produce el Compuesto L7.

45

50 (Esquema pasa a página siguiente)

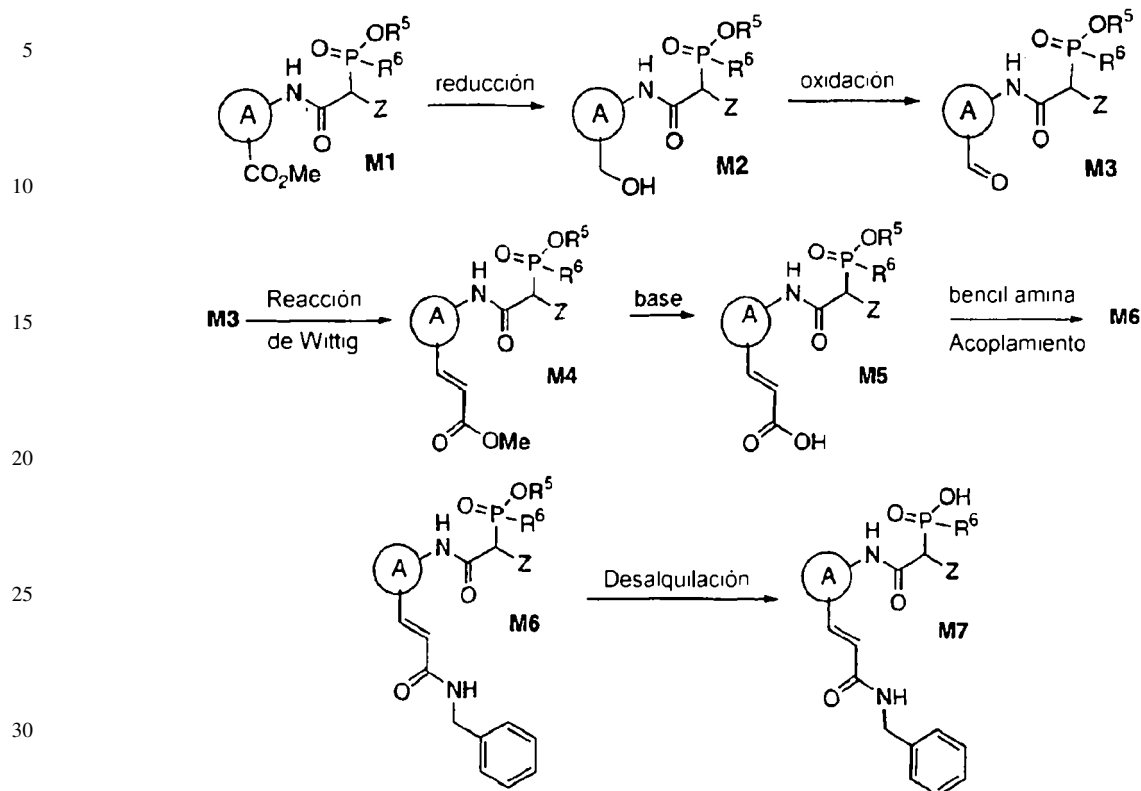
55

60

65

ES 2 357 013 T3

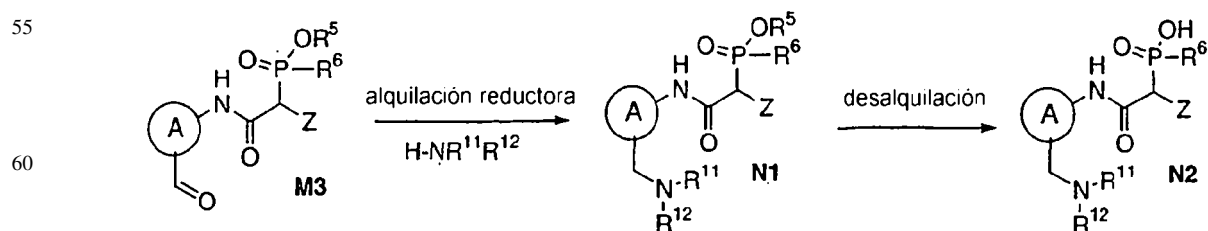
Esquema M



El Esquema M ilustra un método general para la preparación de compuestos de la presente invención. Un Compuesto M1, en el que R^3 es un sustituyente alcoxycarbonilo, puede reducirse en presencia de una fuente de hidruro para dar el alcohol correspondiente, el Compuesto M2. El Compuesto M2 puede oxidarse para dar el Compuesto M3 de aldehído. La reacción del Compuesto M3 con un reactivo de Wittig proporciona el Compuesto M4 de alqueno. La saponificación del Compuesto M4 proporciona el Compuesto M5 de ácido carboxílico, que puede acoplarse con una amina, tal como bencil amina, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado como se ha descrito anteriormente, para dar el Compuesto M6 de amida. El Compuesto M6 puede desalquilarse usando el procedimientos que se ha descrito previamente en el Esquema A para producir el Compuesto M7.

Como alternativa, otros compuestos de la presente invención en los que R^3 es alcoxi o $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ pueden obtenerse a partir del Compuesto M2. El grupo hidroxilo del Compuesto M2 puede alquilarse usando reactivos y métodos conocidos por un experto en la materia para proporcionar compuestos en los que R^3 es alcoxi. Como alternativa, el grupo hidroxilo del Compuesto M2 puede hacerse reaccionar con una diversidad de agentes de acilación conocidos por un experto en la materia, tales como isocianatos, para llegar a compuestos de la presente invención en los que R^3 es un carbamato.

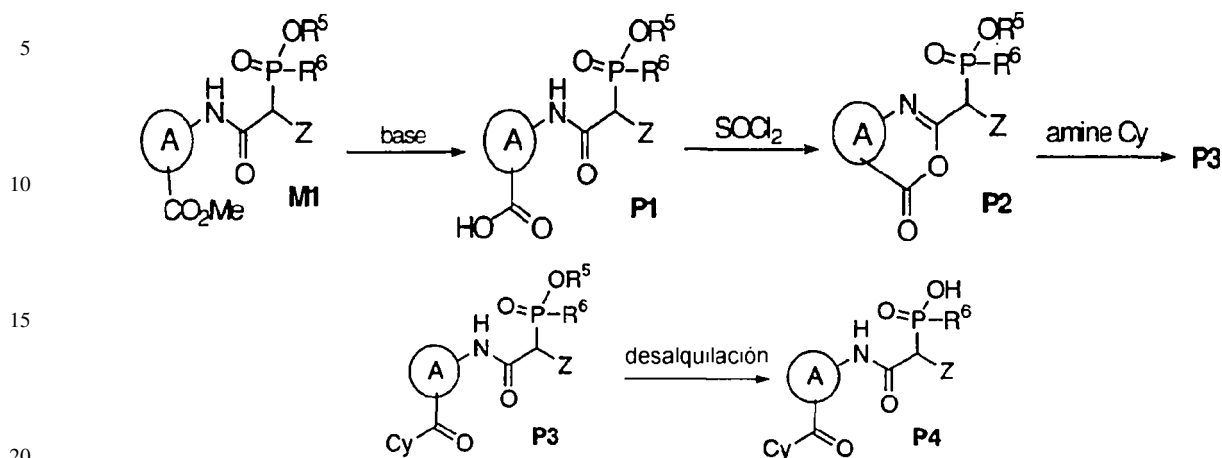
Esquema N



Como se muestra en el Esquema N, el Compuesto M3 puede hacerse reaccionar con una diversidad de aminas en presencia de una fuente de hidruro en condiciones ácidas para producir el Compuesto N1. La desalquiliación del Compuesto N1 por el método descrito en el Esquema A proporciona el Compuesto N2.

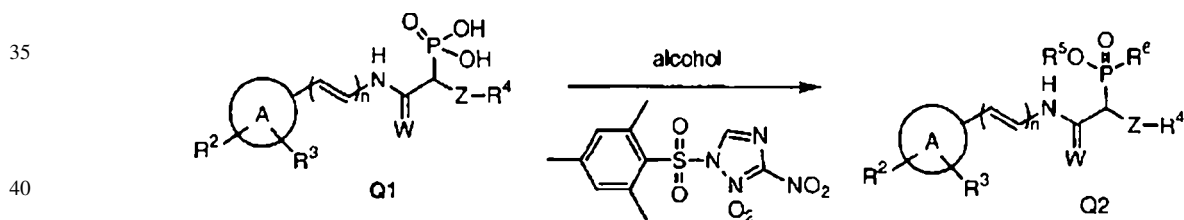
ES 2 357 013 T3

Esquema P



La preparación de compuestos de la presente invención en los que R^3 es $-C(=O)Cy$ como se ha definido previamente, y dicho Cy está unido a través de un átomo de nitrógeno, se muestra en el Esquema P. El Compuesto M1 puede saponificarse en condiciones básicas para proporcionar el Compuesto P1, que puede tratarse con cloruro de tionilo para dar el Compuesto P2. El Compuesto P2 puede hacerse reaccionar con una amina heterocíclica para proporcionar el Compuesto P3. La desalquilación del Compuesto P3 usando los métodos que se han descrito previamente proporciona el Compuesto P4.

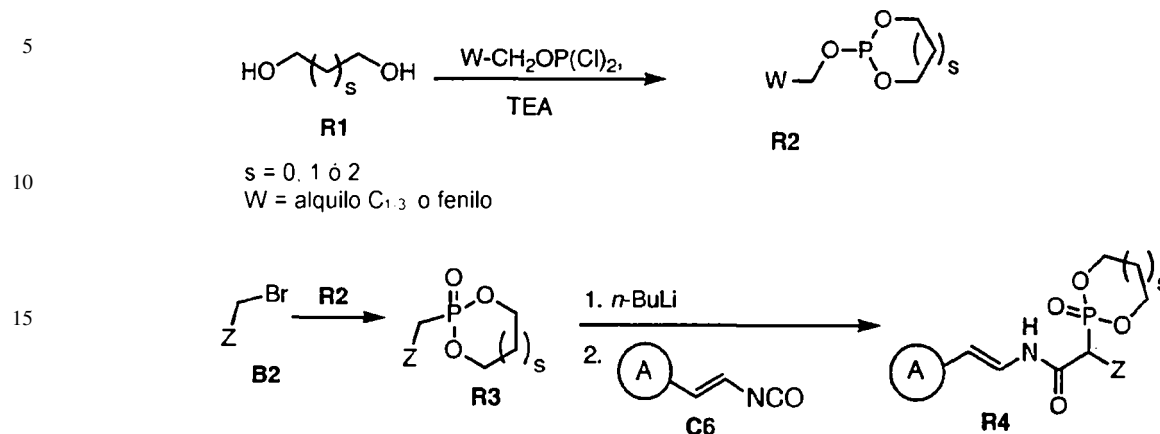
Esquema Q



El Esquema Q ilustra un método para la preparación de compuestos de la presente invención en los que R^5 y R^6 son sustituyentes alcoxi sustituidos apropiadamente como se define en este documento. Un compuesto de fórmula Q1 en la que R^5 es hidrógeno y R^6 es hidroxilo puede acoplarse con un alcohol sustituido apropiadamente en presencia de MSNT (1-(mesitileno-2-sulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol) para proporcionar un compuesto de fórmula Q2 en la que R^5 es un alquilo sustituido y R^6 es un alcoxi sustituido como se define en este documento.

Como alternativa, los compuestos de fórmula Q1 pueden elaborarse usando un agente de alquilación sustituido apropiadamente para proporcionar compuestos de la presente invención en los que uno o ambos grupos hidroxilo del ácido fosfónico se alquilan. Un agente de alquilación en este caso es un sustituyente alquilo que está opcionalmente sustituido como se define para R^5 o R^6 , y dicho sustituyente alquilo está sustituido con un grupo saliente. Un grupo saliente se define como un sustituyente que se activa hacia un desplazamiento nucleófilo, incluyendo haluros, tosilatos y similares.

Esquema R



25 El Esquema R ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que R^5 y R^6 (cuando R^6 es alcoxi) se toman junto con los átomos a los que ambos están unidos para formar un anillo monocíclico. Un diol de fórmula R1 puede tratarse con un diclorofosfito de bencilo o alquilo inferior para formar el fosfonato acíclico de la fórmula R2. Un compuesto de fórmula R2 puede condensarse en condiciones de reflujo con un compuesto de fórmula B2 para formar un compuesto de fórmula R3. La elaboración de un compuesto de fórmula R3 para dar un compuesto de fórmula R4 puede lograrse usando los métodos que se han descrito para el Esquema A.

30 Ejemplos de síntesis específicos

35 Los siguientes Ejemplos se exponen para facilitar el entendimiento de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse como limitantes en ningún modo de la invención expuesta en las reivindicaciones que se indican a partir de entonces. Los intermedios representados también pueden usarse en los ejemplos posteriores para producir más compuestos de la presente invención. No se han hecho intentos de optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un experto en la materia conocerá como aumentar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

40 Todos los productos químicos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AC[®] 300B (300 MHz de protones) o un Bruker[®] AM-400 (400 MHz de protones) con Me_4Si como patrón interno ($s = \text{singlete}$, $d = \text{doblete}$; $m = \text{multiplete}$, $t = \text{triplete}$, $a = \text{ancho}$). Los ES-MS se registraron en un espectrómetro de masas Micromass[®] o en un espectrómetro de masas por HPLC Agilent[®]. La TLC se realizó con placas de $250 \mu\text{m}$ de gel de sílice Whatman[®]. La TLC preparativa se realizó con placas GF prerrecubiertas de gel de sílice Analtech[®]. Las separaciones por HPLC preparativa se realizaron por HPLC Gilson[®] usando una columna Phenomenex[®] Kromasil 100A C18 (25 cm x 50 mm o 10 cm x 21,2 mm) usando gradientes de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}/\text{TFA}$ al 0,2%; las separaciones por HPLC analíticas se realizaron en una columna Supelco[®] ABZ+Plus (5 cm x 2,1 mm) o una columna YMC[®]J' Sphere H80 S4 (5 cm x 2 mm) con detección a 220 nm y 254 nm en un detector Hewlett Packard[®] 1100 UV. El gradiente usado fue CH_3CN del 10% al 90%/agua/TFA al 0,1% en 6 min. Los porcentajes de los datos de pureza indicados se basan en los datos a 220 nm. El microanálisis se realizó por Robertson Microlit Laboratories, Inc.

50 Se obtuvieron nombres similares al índice Chemical Abstracts Service (CAS) representativo para los compuestos de la presente invención se obtuvieron usando el software de nomenclatura Autonom, Versión 2.1.

55 Ejemplo 1

Ácido [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfónico, Comp. 9

60 Una solución del Compuesto 1a (5,01 g, 19,2 mmol) y el Compuesto 1b (10 ml) se calentó a reflujo durante 105 min. La solución se concentró a alto vacío a 90°C para producir 6,01 g del Compuesto 1c en forma de un aceite viscoso amarillo pálido; HPLC: 3,51 min; MS (ES) m/z 319 (MH⁺).

65 A una solución de $n\text{-BuLi}$ 2,5 M en hexanos (4,73 ml, 12 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 1c (3,77 g, 12 mmol) en THF (30 ml) durante 15 min. Después de agitar durante 30 min más, a la mezcla se le añadió gota a gota el Compuesto 1d (isocianato de naftalen-2-ilo) (2,0 g, 12 mmol) en THF (30 ml) durante 5 min. Después de que se completara la adición, la solución se dejó alcanzar la ta y se agitó durante

ES 2 357 013 T3

una noche. Se añadió NH₄Cl (ac.) saturado en exceso, y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se recogió en CH₃CN (10 ml), el sólido se recogió y se secó en una atmósfera de N₂/vacío para proporcionar el Compuesto 1e (4,3 g) en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 4,25 min; MS (ES) m/z 488 (MH⁺).

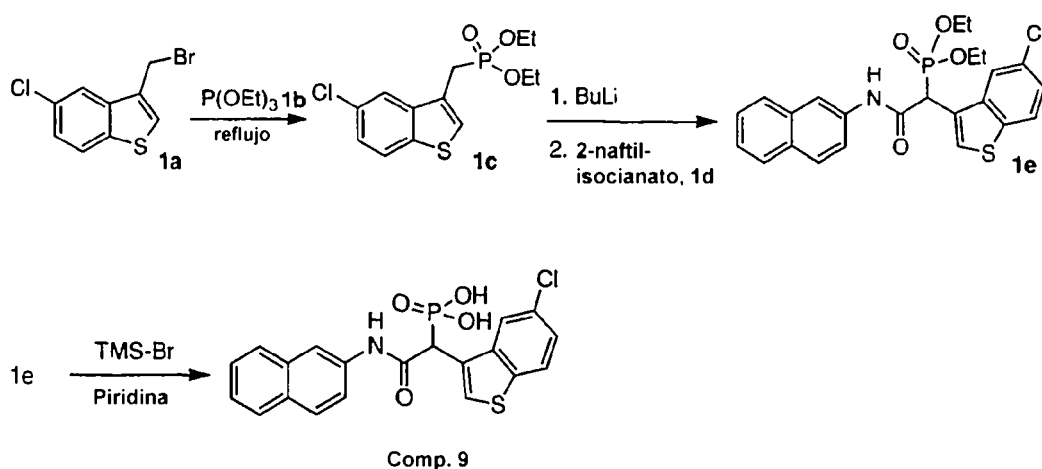
Procedimiento A

Método General para la Desetilación del Fosfonato y Fosfinatos

A una solución del fosfonato o fosfinato (x mmol) en piridina (5 ml/mmol de fosfonato o fosfinato) se le añadió en tres porciones bromotrimetilsilano en exceso (5 x a 8 x mmol) en intervalos de 15 min. La mezcla se agitó durante 60 min después de la última adición y después se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con exceso de HCl 1 N (ac.) durante 60 min. El precipitado de color blanco se recogió y se aclaró secuencialmente con HCl 1 N (ac.) y agua y después se secó en una atmósfera de N₂/vacío. El producto en bruto puede purificarse por la trituración con los disolventes, formación de sales, recristalización o la cromatografía de fase inversa apropiados.

El Compuesto 1e (4,3 g, 8,8 mmol) se desetiló de acuerdo con el Procedimiento A. El producto en bruto se purificó adicionalmente: el sólido de color blanco se agitó con CH₃CN durante 60 min, se recogió, se aclaró con CH₃CN y se secó en una atmósfera de N₂/vacío para proporcionar 3,2 g del Comp. 9 en forma de un polvo de color blanco: HPLC 4,47 min; MS (ES) m/z 432 (MH⁺).

A una solución del Comp. 9 (2,68 g, 6,2 mmol) en CH₃OH (10 ml) se le añadió una solución de tris(hidroximetil)aminometano (1,5 g, 12,4 mmol) en CH₃OH (10 ml). La solución se concentró y el sólido de color blanco resultante se recristalizó en *i*-PrOH para producir 4,0 g de la sal trometamina del Comp. 9 en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC: 4,4 min, 94%; MS (ES) m/z (MH⁺) = 432; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,32 (s, 10H), 4,59 (d, 1 H), 7,30-7,42 (m de solapamiento, 3H), 7,56 (d, 1 H), 7,71-7,80 (m de solapamiento, 3H), 7,94-7,05 (m de solapamiento, 3H), 8,28 (s, 1H), 11,40 (s, 1 H); Anal. Calc. para C₂₀H₁₅NO₄PSCl 1,6 C₄H₁₁NO₃ · *i*-PrOH 1,0 · H₂O 0,25: C, 51,16; H, 6,01; N, 5,28; H₂O, 0,66, Encontrado: C, 51,21; H, 5,92; N, 5,22; H₂O, 0,74.



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento para el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
30	439	76	476
31	392	82	382
55	436 (MH ⁻)	96	393

57	393	106	430
59	398	129	381
64	398	135	386
67	510 (MH-)	137	393
68	379 (MH-)	138	434
79	393		

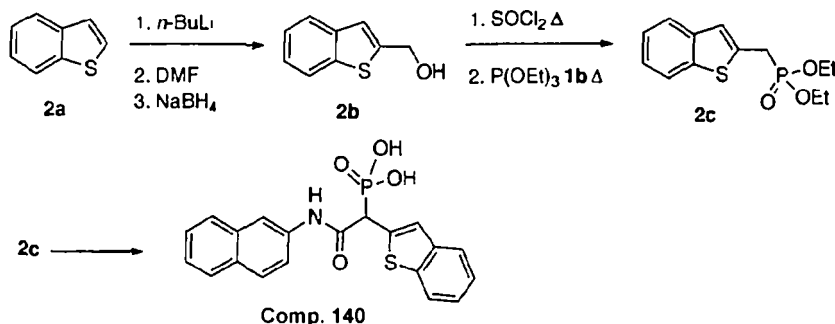
Ejemplo 2

Ácido [(benzo[b]tiofen-2-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfónico, Comp. 140

A una solución del Compuesto 2a (3,5 g, 26,1 mmol) en 25 ml de THF a -78°C se le añadió una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (13 ml, 32,6 mmol). La reacción se calentó a 0°C , se agitó durante 25 min y después se añadieron lentamente 4 ml de DMF. La solución se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se vertió en agua y se extrajo tres veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El aceite en bruto se disolvió en 25 ml de MeOH, se enfrió a 0°C , se añadió NaBH₄ (1,6 g, 42 mmol) y se agitó durante 2 h. Después de la inactivación con exceso de acetona, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. El salmuera se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El sólido en bruto se agitó con 6:1 de CH₂Cl₂/hexano y después se recogió para proporcionar el Compuesto 2b (2,52 g) en forma de un polvo blanquecino: HPLC: 2,85 min.

Al Compuesto 2b (2,52 g, 16,8 mmol) se le añadieron 10 ml de cloruro de tionilo y se calentó durante 1,5 h. La reacción se concentró a presión reducida a ta y el residuo se trató con hexanos. Después de la concentración, el residuo se trató con exceso del Compuesto 1b de trietilfosfita y se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se concentró a presión reducida a 90°C y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc del 0 al 40%/Hexano) para producir el Compuesto 2c (2,5 g) en forma de un aceite: HPLC: 3,32 min; MS (ES) *m/z* 285 (MH+).

A partir del Compuesto 2c (0,64 g, 2,25 mmol) se preparó el Compuesto 140 de acuerdo con el Procedimiento A: HPLC: 3,87 min; MS (ES) *m/z* 398 (MH+).



Ejemplo 3

Ácido [(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-iltiocarbamoil)-metil]-fosfónico, Comp. 45

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y sustituyendo tioisocianato de 2-naftilo con isocianato de 2-naftilo, se sintetizó el Compuesto 45 en forma de un polvo amarillo pálido: HPLC: 4,89 min; MS (ES) *m/z* 448 (MH+).

Ejemplo 4

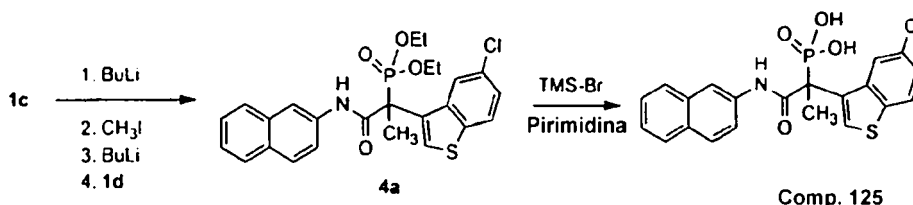
Ácido [1-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-fosfónico, Comp. 125

A una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (0,44 ml, 12 mmol) en THF (7 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 1c (3,77 g, 1,1 mmol) en THF (7 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,068 ml, 1,1 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a 0°C y después a ta. La solución regresó a -78°C y se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (0,44 ml, 12 mmol).

ES 2 357 013 T3

Después de agitar durante 30 min, a la mezcla se le añadió gota a gota el Compuesto 1d (0,19, 1,1 mmol) en THF (7 ml). Después de que se completara la adición, la solución se dejó que alcanzara la ta y se agitó durante una noche. Se añadió NH₄Cl (ac.) saturado en exceso y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se disolvió en CH₃CN (5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂) para producir el Compuesto 4a (0,036 g) HPLC: 4,62 min; MS (ES) m/z 502 (MH+).

El Compuesto 4a se convirtió en el Compuesto 125 usando el Procedimiento A: HPLC: 4,34 min (94%); MS (ES) m/z 444 (MH-).

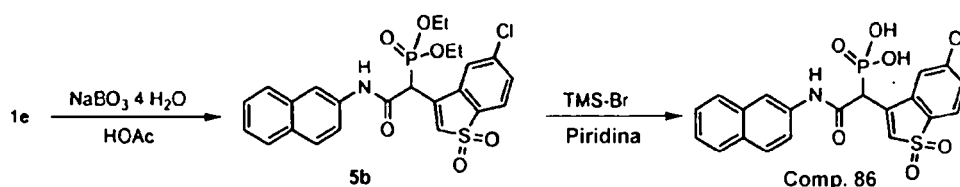


Ejemplo 5

Ácido [(5-cloro-1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfónico, Comp. 86

El Compuesto 1e (0,20 g, 0,41 mmol) se suspendió en ácido acético (5 ml), se calentó a 47,5°C, se añadió en porciones el Compuesto 5a tetrahidrato de perborato sódico (0,31 g, 2,0 mmol) durante 15 min y la reacción se agitó a 47,5°C durante una noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ (ac.) saturado y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-40%/hexano) para producir el Compuesto 5b (0,052 g): HPLC: 3,87 min; MS (ES) m/z 520 (MH+).

El Compuesto 5b (0,052 g, 0,10 mmol) se convirtió en el Compuesto 86 (0,0185 g) por el Procedimiento A: HPLC: 3,25 min, 95%; MS (ES) m/z 462 (MH-).



Ejemplo 6

Ácido (E)-{[5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il]-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfónico, Comp. 17

Una solución del Compuesto 1a (1,96 g, 7,48 mmol) en dietilmetilfosfonita en exceso se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se concentró a alto vacío a 90°C y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-100%/hexanos) para producir 1,88 g del Compuesto 6a en forma de un aceite viscoso ligeramente turbio de color amarillo pálido: HPLC: 3,19 min; MS (ES) m/z 290 (MH+).

A una suspensión del Compuesto 6b (5,0 g, 27,2 mmol) en benceno seco (20 ml) se le añadió trietilamina (3,74 ml, 27,2 mmol). La solución se enfrió a 0°C, el Compuesto 6c (5,86 ml, 27,2 mmol) se añadió rápidamente gota a gota y la refrigeración se retiró. La reacción se agitó durante 18 h y después se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-100%/hexanos) para producir 4,88 g del Compuesto 6d en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 3,65 min.

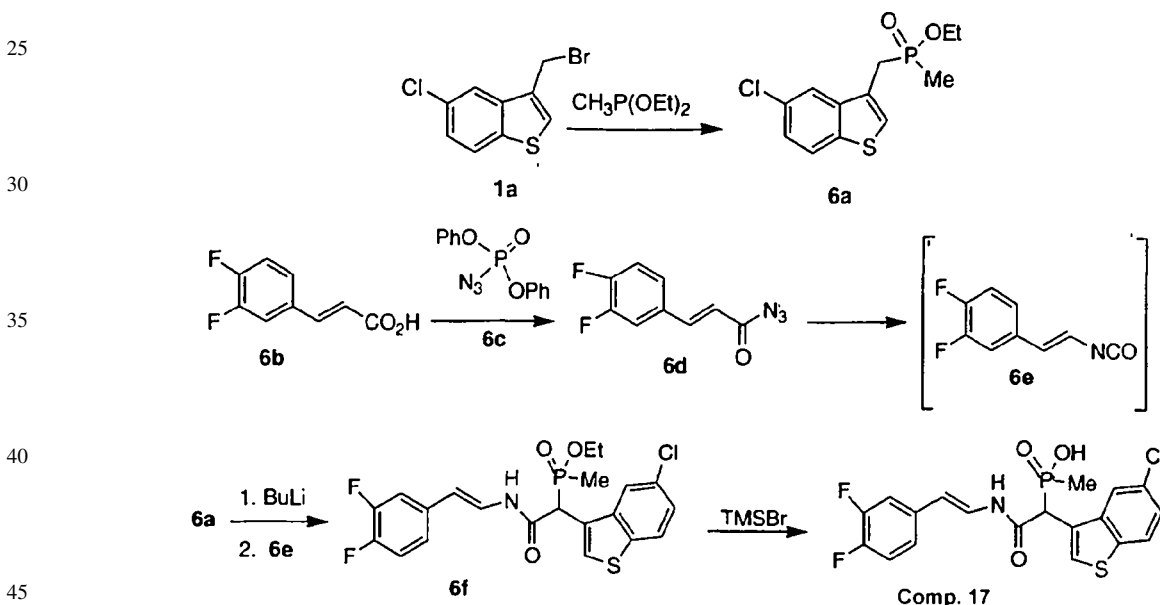
El Compuesto 6d (3,4 g, 16,3 mmol) se disolvió en benceno (30 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida a ta y el Compuesto 6e en bruto resultante se usó sin purificación en la siguiente reacción.

ES 2 357 013 T3

A una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (8,9 ml, 22,3 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 6a (4,7 g, 16,3 mmol) en THF (30 ml) durante 15 min. Después de agitar durante 30 min más, a la mezcla se añadió gota a gota una solución del Compuesto 6d (3,4 g, 16,3 mmol) en THF (30 ml) durante 5 min. Después de que se completara la adición, la solución se agitó a -78°C durante 30 min, después se inactivó fría con exceso de NH₄Cl (ac., saturado) y se agitó durante una noche a ta. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sflice, EtOAc al 0-50%/hexanos) para producir 4,1 g de un sólido de color amarillo pálido, que se agitó con 15 ml CH₃CN, se recogió y se secó en una atmósfera de N₂/vacío para proporcionar 3,5 g del Compuesto 6f en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 4,04 min, 97%, ancho; MS (ES) m/z 470 (MH⁺).

El Compuesto 6f (3,5 g, 7,46 mmol) se desetiló siguiendo el Procedimiento A. El sólido se purificó adicionalmente recogiendo en MeOH seguido de la recolección del precipitado para proporcionar el Compuesto 17 (2,93 g) en forma de un polvo de color blanco: HPLC 4,0 min.

A una mezcla del Compuesto 17 (2,93 g, 6,2 mmol) en CH₃OH (10 ml) se le añadió una solución de tris(hidroxi-metil)aminometano (0,75 g, 6,2 mmol) en CH₃OH (10 ml). La solución se filtró y se concentró a presión reducida a ta, y el sólido de color blanco resultante se recrystalizó en CH₃CN/EtOAc para producir la sal trometamina del Compuesto 17 (3,35 g) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: 4,02 min, 100%; MS (ES) 442 (MH⁺); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,07 (d, 3H), 3,45 (s, 6H), 4,48 (d, 1 H), 6,12 (d, 1 H), 7,12-7,18 (m a, 1H), 7,24-7,45 (m de solapamiento, 4H), 7,92-8,00 (m de solapamiento, 3H), 10,92 (d, 1H); Anal. Calc. para C₁₉H₁₅NO₃PSCl F₂·1,0 C₄H₁₁NO₃·0,15 H₂O: C, 48,84; H, 4,69; N, 4,96; H₂O, 0,48, Encontrado: C, 48,99; H, 4,62; N, 4,97; H₂O, 0,42.



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 6, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
14	406	153	490
15	422 (MH ⁻)	154	436
16	460	155	420
20	430	156	442
21	422 (MH ⁻)	157	431
24	422 (MH ⁻)	160	440
28	444	161	440
29	456	162	442

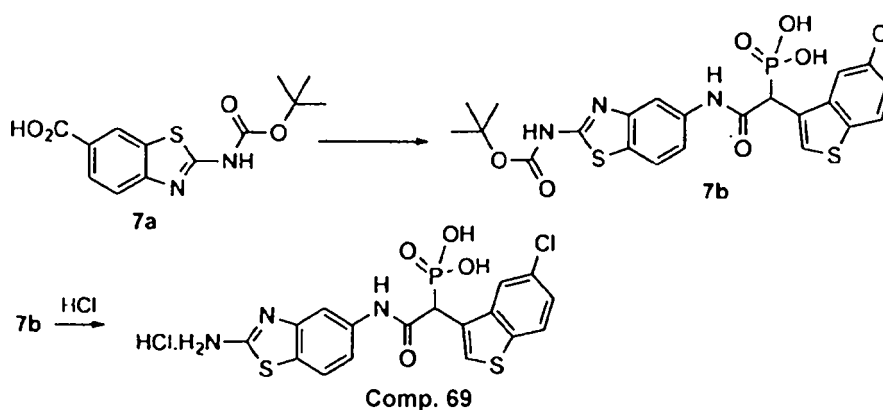
33	389	163	442
66	422 (MH-)	164	485
144	382	165	466
145	436	166	451
146	420	167	485
147	451	168	464 (MH-)
148	464	169	442
150	407	170	475
152	474	171	442

Los siguientes compuestos pueden prepararse por los expertos en la materia usando Ejemplo 6 y variando los materiales de partida, reactivos y condiciones usadas: compuestos 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306 y 307.

Ejemplo 7

Ácido [(2-amino-benzotiazol-5-ilcarbamoi)-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-metil]-fosfónico, Comp. 69

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 para la conversión del Compuesto 6b en el Compuesto 17. El Compuesto 7a se convirtió en el Compuesto 7b. El Compuesto 7b se suspendió en un pequeño volumen de 1,4-dioxano y se burbujó HCl gaseoso para producir una solución de color amarillo transparente y la solución se agitó durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida a ta, el residuo se agitó con HCl 1 N (ac.) durante 45 min y el sólido se recogió para producir el Compuesto 69 en forma de un polvo de color amarillo: HPLC: 2,58 min; MS (ES) m/z 454 (MH+).



Ejemplo 8

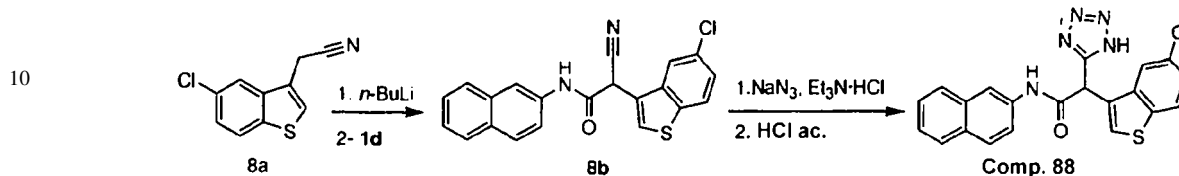
2-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-*n*-naftalen-2-il-2-(1*h*-tetrazol-5-il)-acetamida, Comp. 88

Una solución del Compuesto 8a (1,15 g, 5,53 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (2,40 ml, 6,08 mmol) en THF (10 ml) a -78°C. Después de agitar durante 30 min a -78°C, se añadió gota a gota una solución del Compuesto 1d (0,94 g, 5,60 mmol) en THF (10 ml). Después de 1 h, la reacción se interrumpió a -78°C con exceso de NH₄Cl (ac.). Después de calentar a ta gradualmente, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se agitó con MeOH y el precipitado se recogió para producir el Compuesto 8b (1,5 g) en forma de un polvo blanquecino: HPLC: 4,39 min.

Una suspensión del Compuesto 8b (0,28 g, 0,75 mmol), azida sódica (0,15 g, 2,24 mmol) y clorhidrato de trietilamina (0,31 g, 2,24 mmol) en tolueno (7 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de la refrigeración a ta, se añadieron EtOAc (10 ml) y HCl 1 N (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La mezcla bifásica se filtró y un

ES 2 357 013 T3

sólido de color castaño se recogió. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida a ta. El residuo se trató con CH₃CN y se recogió un sólido de color castaño. Los sólidos combinados se trataron con CH₃CN caliente (100 ml), se enfriaron y el sólido se recogió para proporcionar el Compuesto 88: HPLC: 4,11 min; MS (ES) m/z 420 (MH⁺) = 420; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 6,15 (s, 1 H), 7,41 -7,62 (m de solapamiento, 4H), 7,82-7,93 (m de solapamiento, 5H), 8,10 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 8,32 (s, 1 H), 10,92 (s, 1H).

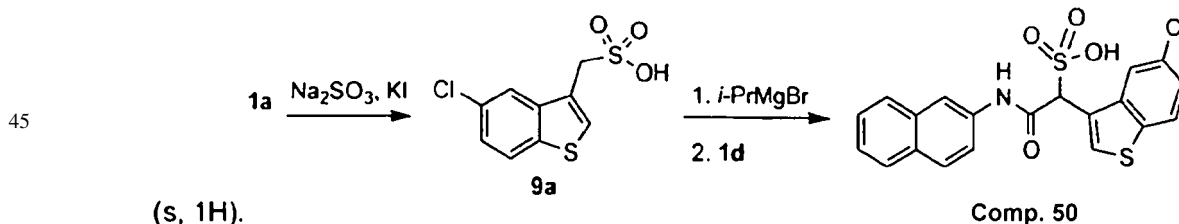


Ejemplo 9

20 *Ácido [(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-sulfónico, Comp. 50*

25 A una solución del Compuesto 1a (1,0 g, 3,85 mmol) en acetona (5 ml) se le añadieron una solución de sulfito sódico (0,49 g, 3,85 mmol) y KI (yoduro potásico) (0,13 g, 0,77 mmol) en agua (10 ml). La solución se calentó a reflujo durante 3,5 h, después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con HCl 1 N (15 ml), se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta para producir 0,60 g del Compuesto 9a en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 3,38 min; MS (ES) m/z 261 (MH⁻).

30 A una suspensión del Compuesto 9a (0,29 g, 1,11 mmol) en THF (7 ml) a -5°C se le añadió una solución de *i*-PrMgBr 2 M en Et₂O (1,39 ml, 2,77 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta y después se enfrió a -10°C antes de tratamiento con una solución del Compuesto 1 d (0,20 g, 1,17 mmol) en THF (7 ml). Después de agitar durante una noche a ta, la reacción se interrumpió con 3 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. La espuma de color castaño resultante se disolvió en un volumen mínimo de CH₃CN y se dejó en reposo durante una noche. La solución se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 20-90%/H₂O). El polvo de color blanco resultante se disolvió en CH₃CN, se filtró y se concentró a presión reducida a ta para producir el Compuesto 50 (0,14 g) en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 3,14 min; MS (ES) m/z 430 (MH⁻); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 5,35 (s, 1H), 7,28-7,51 (m de solapamiento, 4H), 7,72-7,80 (m, 3H), 7,92-8,05 (m de solapamiento, 3H), 8,24 (s, 1H), 10,40.



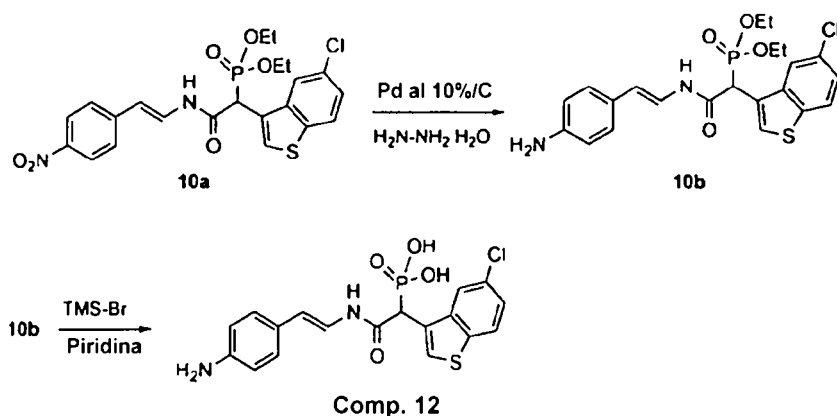
Ejemplo 10

55 *Ácido (E){(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(4-amino-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfónico, Comp. 12*

60 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, sustituyendo ácido p-nitro-cinámico con ácido 3,4-difluoro-cinnámico y sustituyendo el Compuesto 1c con el Compuesto 6a, se preparó el Compuesto 10a. A una solución del Compuesto 10a (0,115 g, 0,226 mmol) en 6 ml de 1:1 de EtOH/CH₂Cl₂ se le añadieron Pd al 10%/C (0,060 g) e hidrazina hidrato (0,173 ml, 3,35 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida a ta, el sólido de color amarillo resultante se recogió en acetonitrilo caliente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida a ta y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₃OH al 1%/CH₂Cl₂) para producir el Compuesto 10b (0,064 g) en forma de un sólido de color amarillo brillante: HPLC: 2,94 min; MS (ES) m/z 479 (MH⁺).

65 El Compuesto 10b (0,064 g, 0,134 mmol) se desetiló por el Procedimiento A para producir el Compuesto 12 (0,036 g) en forma de un sólido de color naranja: HPLC: 2,41 min; MS (ES) m/z 423 (MH⁺).

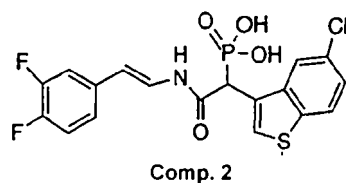
ES 2 357 013 T3



20 Ejemplo 11

Ácido (*E*)-{(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfónico, Comp. 2

25 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, sustituyendo el Compuesto 1c de fosfonato (0,75 g, 2,34 mmol) con el Compuesto 6a seguido de desetilación por el Procedimiento A, se preparó el Compuesto 2 (0,116 g) en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 3,98 min; MS (ES) m/z 444 (MH⁺); Anal. Calc. para C₁₈H₁₃NO₃PSCl F₂·1,0 C₄H₁₁NO₃·0,10 H₂O C₄H₁₁NO₃·0,33 C₂H₆O: C, 46,34; H, 4,43; N, 4,87; H₂O, 1,04. Encontrado: C, 46,47; H, 4,09; N, 4,65; H₂O, 1,34.



40 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 11, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

45

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
18	407 (MH ⁻)	42	422
19	424 (MH ⁻)	49	468
25	409	78	440
37	368	81	476
38	437	199	442 (MH ⁻)

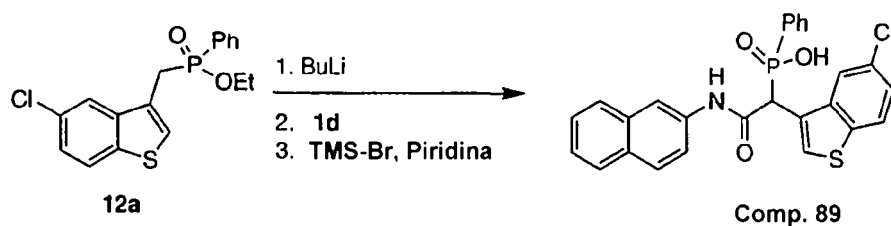
50

55 Los siguientes compuestos pueden prepararse por los expertos en la materia usando Ejemplo 11 y variando los materiales de partida, reactivos y condiciones usadas: compuestos 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314 y 315.

60 Ejemplo 12

Ácido [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fenil-fosfínico, Comp. 89

65 El Compuesto 12a (0,35 g, 1,17 mmol) se preparó por el método descrito en Aust. J. Chem. 1983, 36, 2517-2536. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y el Procedimiento A, sustituyendo el Compuesto 12a por el Compuesto 1c, se preparó el Compuesto 89 en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 4,19 min; MS (ES) m/z 490 (MH⁻).



10

Ejemplo Comparativo 13

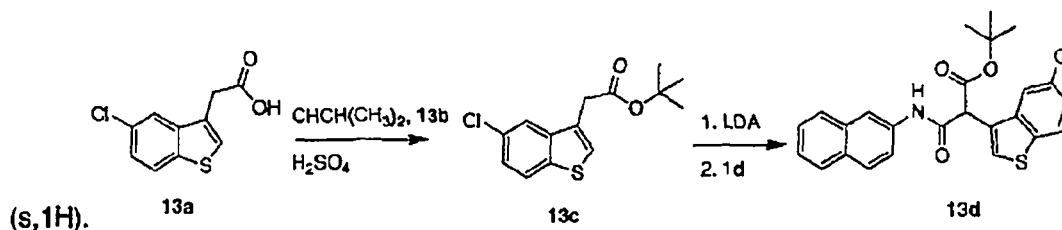
15 *Ácido [(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-carboxílico, Comp. 84*

20 Se introdujo el Compuesto 13b de una corriente de isobutileno (g) en una suspensión del Compuesto 13a (1,07 g; 4,71 mmol) en acetona (15 ml) que contenía H₂SO₄ (0,026 ml, 0,94 mmol). Después de 40 min, la solución turbia se detuvo y se agitó durante una noche. La reacción se vertió en NaOH (ac.) 1 N y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta para producir el Compuesto 13c (1,20 g): HPLC: 4,37 min.

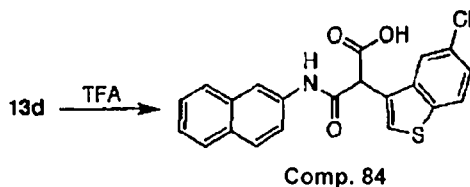
25 A una solución de diisopropilamina (0,26 ml, 1,84 mmol) en THF (7 ml) a -40°C se le añadió una solución 2,5 M de n-BuLi en hexanos (0,74 ml, 1,84 mmol). La temperatura descendió a -70°C y se añadió lentamente gota a gota una solución del Compuesto 13c (0,38 g, 1,34 mmol) en THF (7 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, al mismo tiempo que se añadió gota a gota una solución del Compuesto 1d (0,24 g, 1,41 mmol) en THF (7 ml). Después de 45 min la reacción se interrumpió con 3 ml de NH₄Cl (ac.) y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-10%/hexanos) para proporcionar el Compuesto 13d (0,18 g): HPLC: 4,73 min; MS (ES) m/z 452 (MH⁺).

30 Una solución del Compuesto 13d (0,10 g, 0,22 mmol) en 1 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/TFA se dejó en reposo durante 65 min. La solución se concentró a presión reducida a ta y el residuo se mantuvo al vacío a ta durante una noche. El residuo se disolvió en CH₃CN, se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se trituró a partir de éter dietílico a ta, y el sólido de color blanco se recogió para producir el Compuesto 84 (0,023 g) en forma de un sólido de color castaño: HPLC 4,16 min; MS (ES) m/z 396 (MH⁺); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 5,33 (s, 1H), 7,39-7,59 (m de solapamiento, 4H), 7,82-7,91 (m de solapamiento, 4H), 8,02-8,08 (m de solapamiento, 2H), 8,31 (s, 1H), 10,63.

40



50



60

Ejemplo Comparativo 14

65 *[(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-carbamato, Comp. 80*

El Compuesto 14d se preparó a partir del Compuesto 14a mediante los métodos descritos en J. Med. Chem. 1989, 32(12), 2548-2554 y J. Het. Chem. 1998, 25, 1271: HPLC: 3,95 min.

ES 2 357 013 T3

El Compuesto 14d se convirtió en el Compuesto 14e usando el método descrito en Eur. J. Med. Chem. 2001, 36(1), 55-62). El compuesto 14e se oxidó con dióxido de selenio, para producir el Compuesto 14f usando el método descrito en la Patente Británica 1399089 (1971): HPLC: 3,78 min; MS (ES) m/z 239 (MH⁻).

5 A una solución del Compuesto 14f (2,0 g, 8,22 mmol), el Compuesto 14 g (1,18 g, 8,22 mmol) y HOBT (1,11 g, 8,22 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DCC (1,69 g, 8,22 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a alto vacío a ta. El residuo se purificó por trituración a partir de la ebullición de CH₃CN para producir el Compuesto 14h (1,41 g) en forma de polvo de color amarillo brillante: HPLC: 4,91 min; MS (ES) m/z 364 (MH⁻).

10 A una suspensión del Compuesto 14h (1,02 g, 2,79 mmol) en 20 ml de 1:1 de THF/ MeOH se le añadió NaBH₄ (0,32 g, 8,42 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, después interrumpió con HCl 1 N (5 ml). El volumen se redujo a aproximadamente el 50% a presión reducida a ta y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por recristalización en CH₃CN para producir el Compuesto 14i (0,70 g): HPLC: 4,18 min; MS (ES) m/z 368 (MH⁺).

20 A una suspensión del Compuesto 14i (0,25 g, 0,68 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C se le añadió el Compuesto 14j (0,11 ml, 0,88 mmol). Después de agitar durante 3 h a ta, se recogió un sólido de color blanco y se aclaró con un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y después se secó en una atmósfera de N₂/vacío para producir 0,36 g del Compuesto 14k: HPLC: 4,56 min; MS (ES) m/z 554 (MH⁻).

30 Una suspensión del Compuesto 14k (0,36 g, 0,65 mmol) en K₂CO₃ acuoso saturado (6 ml) y t-BuOH (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h y después se agitó a ta durante 24 h. La reacción se concentró a presión reducida a ta, se trató con HCl acuoso 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta para producir el Compuesto 80 (0,105 g): HPLC: 4,29 min; MS (ES) m/z 410 (MH⁻); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 6,16 (s, 1H), 7,38-7,49 (m de solapamiento, 3H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,77-7,86 (m de solapamiento, 3H), 7,97 (s, 1 H), 8,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,13 (s, 1 H), 8,22 (d, 1H, J = 2 Hz), 10,02 (s, 1H).

30

35

40

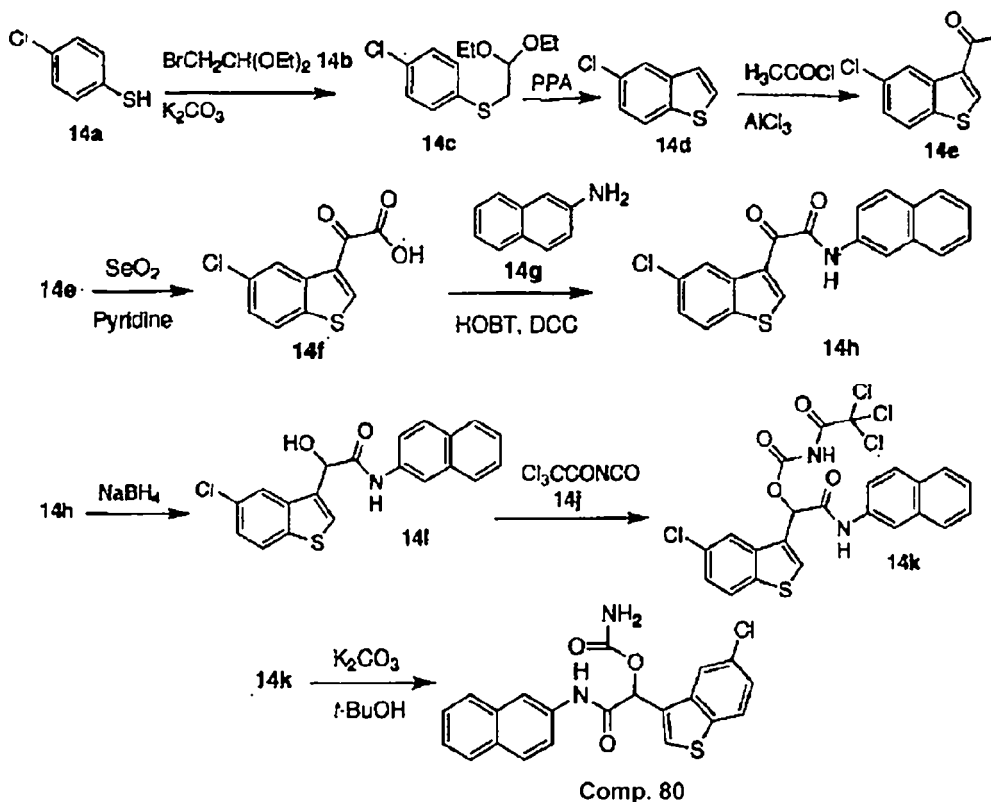
45

50

55

60

65

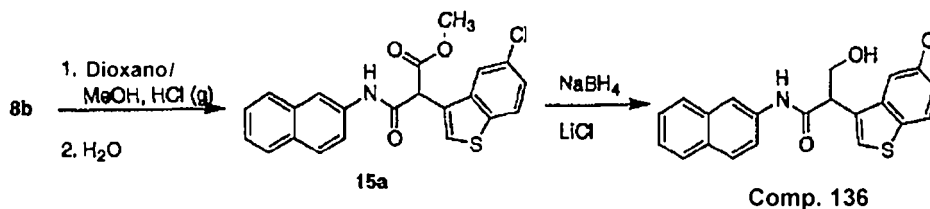


Ejemplo Comparativo 15

2-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3-hidroxi-N-naftalen-2-il-propionamida, Comp. 136

5 Una suspensión del Compuesto 8b (1,23 g, 3,27 mmol) en 1,4-dioxano/metanol (1:1,50 ml) a -78°C se saturó con HCl (g). La mezcla se mantuvo a -20°C durante una noche, después se concentró al vacío, de modo que la temperatura se mantuviera por debajo de 20°C . El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró a presión reducida a ta, y el residuo resultante se recrystalizó en CH_3CN para proporcionar el Compuesto 15a (1,47 g) en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 4,31 min.

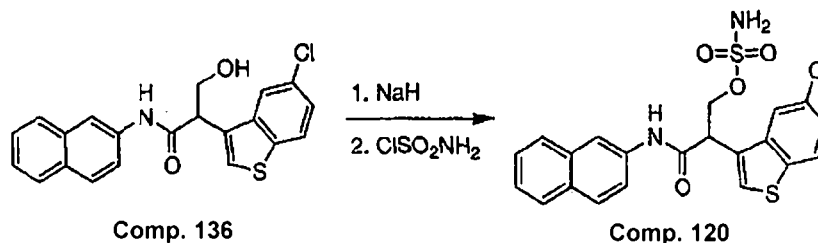
10 A una solución del Compuesto 15a (0,23 g, 0,56 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron NaBH_4 (0,043 g, 1,12 mmol), LiCl (0,048 g, 1,12 mmol) y EtOH (10 ml). La reacción se agitó durante 90 min y después se interrumpió con varias gotas de HCl 1 N (ac.). La mezcla se enfrió a -10°C y se trató con 10 ml de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta para producir un sólido de color blanco. El sólido se trituroó con CH_3CN para producir el Compuesto 136 (0,14 g) en forma de un sólido de color blanco como la nieve: HPLC: 4,11 min; MS (ES) m/z 382 (MH⁺); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 3,69-3,75 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 5,17 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,37-7,49 (m, 3H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,80-7,88 (m, 3H), 8,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,35 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).



Ejemplo Comparativo 16

2-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-2-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil éster del ácido sulfámico, Comp. 120

35 A una suspensión de NaH al 95% (0,017 g, 0,68 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 136 (0,10 g, 0,26 mmol) en DMF (2 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante 1 h y después se añadió cloruro de sulfamoilo (0,067 g, 0,58 mmol) en forma de un sólido. Después de agitar durante 1 h a 0°C , la mezcla se trató con exceso de cloruro de sulfamoilo. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-40%/hexanos) para producir el Compuesto 120 (0,10 g) en forma de una espuma de color blanco: HPLC: 4,12 min; MS (ES) m/z 461 (MH⁺); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 4,29-4,34 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 4H), 8,09 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,215 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,34 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).



Ejemplo 17

Ácido [(4-{[1-(naftalen-2-carbonil)-piperidina-4-carbonil]-amino}-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, Comp. 8

65 Una solución del Compuesto 17a (10 g, 45,9 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió a Pd al 10%/C y se hidrogenó durante 3,5 h a 275,79-344,74 kPa (40-50 psi). La mezcla se filtró (Celite) y se concentró a presión reducida a ta, y el material resultante se trituroó con EtOAc para producir el Compuesto 17b en forma de un sólido en bruto de color negro. El Compuesto 17b (1,36 g, aprox. 8,61 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y TEA (1,32 ml, 9,46 mmol). A

ES 2 357 013 T3

esta solución se le añadió 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetnitrilo, (BOC-ON) (2,33 g, 9,46 mmol) y la reacción se calentó a 55°C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida a ta y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El producto en bruto se agitó con CH₂Cl₂ y se filtró para producir 0,18 g del Compuesto 17c: HPLC: 2,68 min; MS (ES) m/z 259 (MH+).

5

Una solución de isonipecotamato de etilo, el Compuesto 17d (2,04 g, 13,0 mmol) y DIPEA (2,3 ml, 13,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se trató con cloruro de 2-naftoilo, el Compuesto 17e (2,48 g, 13,0 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se lavó secuencialmente con HCl 1 N (2 x 10 ml), Na₂CO₃ (ac.) saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (41 ml) y se trató con una solución de LiOH-H₂O (1,63 g, 39 mmol) en 5 ml de agua. Después de 2 h, la reacción se concentró a presión reducida a ta, el residuo se acidificó con HCl 1 N (ac.) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta para producir 3,57 g del Compuesto 17 g: HPLC: 2,77 min; MS (ES) m/z 284 (MH+).

15

A una solución del Compuesto 17c (0,18 g, 0,70 mmol), el Compuesto 17 g (0,20 g, 0,70 mmol) y HOBt (0,094 g, 0,70 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DCC (0,14 g, 0,70 mmol) y la reacción se agitó durante 6 d. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida a ta, el residuo se suspendió en un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y se filtró de nuevo. La solución transparente se lavó con KHSO₄ 1 N (ac.), la fase orgánica se filtró y se lavó secuencialmente con Na₂CO₃ (ac.) saturado y salmuera. Después, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-3%/CH₂Cl₂) para proporcionar el Compuesto 17h (0,20 g, 0,382 mmol). Una solución de 17 h en TFA (3 ml) se agitó durante 50 min. La mezcla se concentró a presión reducida a ta, el residuo se suspendió en CH₂Cl₂, se lavó con Na₂CO₃ saturado (2 x 5 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta para producir 0,17 g del Compuesto 17i.

25

A 100 ml de THF y n-BuLi 2,5 M (79,2 ml, 0,198 mol) a -78°C se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 17j (50 g, 0,18 mol). Después de 30 min, se burbujeó CO₂ a través de la reacción durante 1 h, después de lo cual la mezcla se calentó a ta. La mezcla enfriada con un baño de hielo se inactivó con un exceso de Na₂CO₃ (ac.) saturado y los disolventes volátiles se retiraron a presión reducida a ta. La solución resultante se lavó con Et₂O (3 x), se acidificó con HCl 3 N (ac.) y se extrajo con EtOAc (4 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron (Celite) y se concentraron a presión reducida a ta para producir 32,59 g del Compuesto 17k: HPLC: 3,06 min, MS (ES) m/z 323 (MH+).

30

El Compuesto 17k (0,13 g, 0,40 mmol) se agitó con 1 ml de cloruro de tionilo durante 30 min y la mezcla se concentró a presión reducida a ta. El residuo se trató con hexanos y se concentró de nuevo a presión reducida a ta. El residuo se disolvió en THF (5 ml), a -78°C, se trató con una solución del Compuesto 17i (0,17 g, 0,40 mmol) en piridina (3,5 ml). La solución se agitó a ta durante una noche y después se concentró a presión reducida a ta. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (5 ml), se lavó secuencialmente con KHSO₄ 1 N (ac.), Na₂CO₃ (ac.) saturado (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía sobre placa prep. (EtOAc al 75%/hexanos) para producir 0,11 g del Compuesto 17l: HPLC: 4,02 min; MS (ES) m/z 728 (MH+).

40

El Compuesto 17l se desetiló por el Procedimiento A para producir el Compuesto 8 (0,063 g): HPLC: 3,91 min; MS (ES) m/z 424 {M-[COCH(1-Naph)P(=O)(OH)₂]; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,6-2,2 (m a de solapamiento, 4H), 2,7-3,3 (m a de solapamiento, 3H), 3,6-4,0 (m a, 1 H), 4,45-4,75 (m a, 1 H), 5,32 (d, 1 H, J = 24 Hz), 7,39-7,60 (m de solapamiento, 8H), 7,79-8,0 (m de solapamiento, 9H), 8,24 (s, 1 H), 8,31 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,38 (d, 1 H, J = 10 Hz), 9,95 (s, 1 H), 10,6 (s, 1 H).

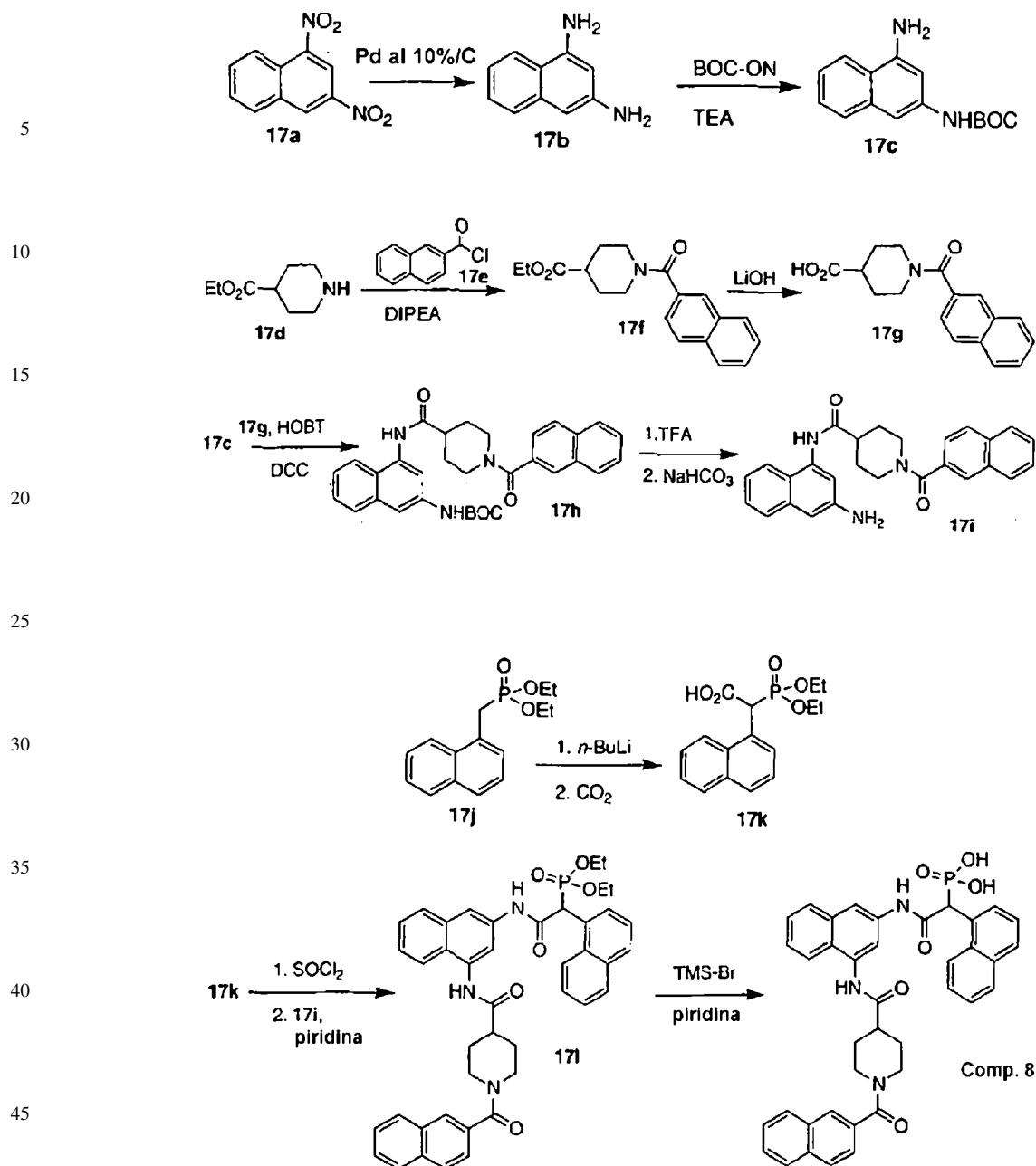
50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65



Ejemplo 18

Ácido [(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoyl)-metil]-fosfónico, Comp. 63

55 A una mezcla agitada de hidruro sódico al 95% (0,35 g, 13,85 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió una solución del Compuesto 18a de 4-cloroindol (0,35 g, 6,59 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (1,03 g, 7,26 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ (ac.) saturado, los volátiles se retiraron a presión reducida a ta y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron (Celite) y se concentraron a presión reducida a ta para producir 1,11 g del Compuesto 18b en forma de un aceite: HPLC: 3,37 min, 77%.

65 A una suspensión agitada del Compuesto 18b (1,09 g, 6,59 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió el Compuesto 18c (1,58 g, 8,57 mmol). Después de agitar durante una noche, el sólido se recogió y se aclaró secuencialmente con CH₂Cl₂ y Et₂O. El sólido se disolvió en 1 N NaOH (ac.) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron (Celite) y se concentraron a presión reducida a ta para producir 0,95 g del Compuesto 18d en forma de un aceite transparente: HPLC: 1,18 min, 97%; MS (ES) m/z 223 (MH⁺).

ES 2 357 013 T3

A una solución agitada del Compuesto 18b (0,944 g, 4,24 mmol) en EtOH (10 ml) a 0°C se añadió yoduro de metilo (0,66 g, 4,66 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, un sólido se recogió por filtración y se aclaró secuencialmente con EtOH y Et₂O para producir 1,46 g del Compuesto 18e en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 1,93 min, 68%.

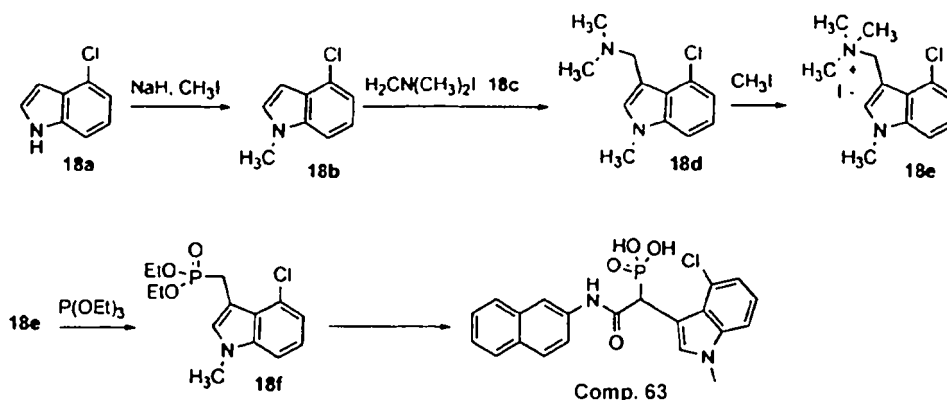
5

Una mezcla del Compuesto 18e (1,0 g, 2,74 mmol) en fosfito de trietilo (8 ml) se calentó a reflujo durante una noche y se concentró a alto vacío a 90°C. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró (Celite) y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-1%/CH₂Cl₂) para producir 0,82 g del Compuesto 18f en forma de un aceite: HPLC: 3,39 min; MS (ES) m/z 316 (MH+).

10

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto 1c en el Compuesto 9, incluyendo desetilación por el Procedimiento A, Compuesto 18f se convirtió en el Compuesto 63.

15



20

25

30

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 18, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

35

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
3	429	58	429
11	413	62	433 (MH ⁻)
13	471 (MH ⁻)	65	420
22	395	74	425
27	497	77	423
52	451 (M + Na)	116	396

40

45

Ejemplo 19

Ácido (*E*)-{(5-Cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfónico, Comp. 4

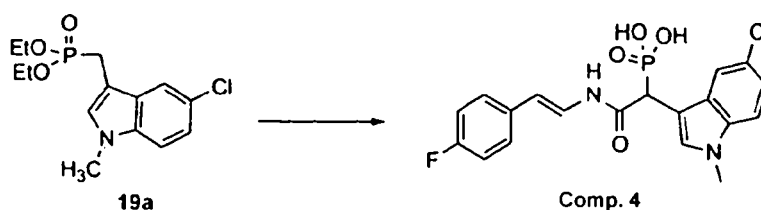
50

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo 5-cloroindol con 4-cloroindol, se preparó el Compuesto 19a.

55

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, el Compuesto 4 se preparó: HPLC: 3,60 min; MS (ES) m/z 423 (MH+).

60



65

ES 2 357 013 T3

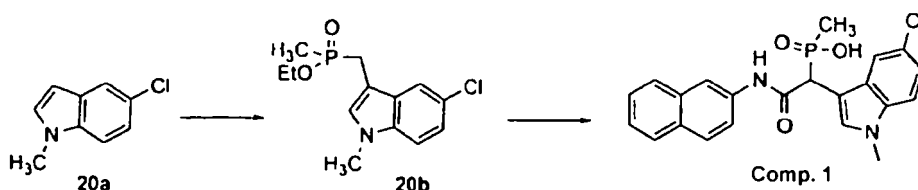
Ejemplo 20

Ácido [(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfónico, Comp. 1

5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo 5-cloroindol con 4-cloroindol, se preparó el Compuesto 20a.

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo el Compuesto 20a con el Compuesto 18b, se preparó Compuesto 20b.

10 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 seguido de desetilación por el Procedimiento A, se convirtió el Compuesto 20b en el Compuesto 1: HPLC: 3,77 min, 97%; MS (ES) m/z 427 (MH⁺).



25 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 20, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

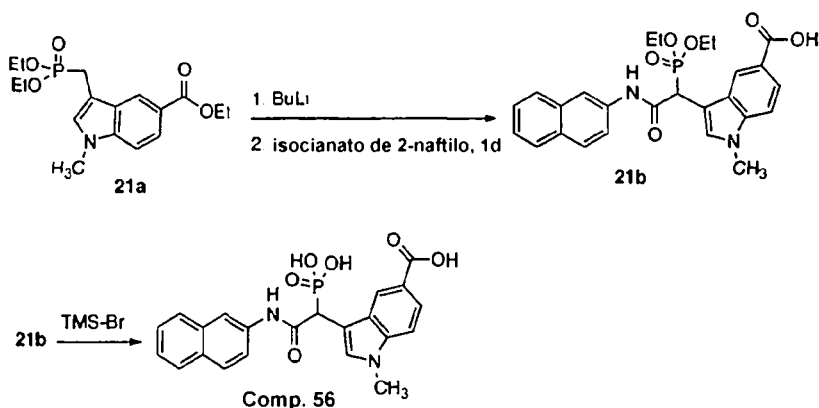
Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
6	419 (MH ⁻)	7	439

35 Ejemplo 21

Ácido [(5-carboxi-1-metil-1H-indol-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfónico, Comp. 56

40 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, el Compuesto 21a se preparó. A una solución de n-BuLi 2,5 M en hexanos (0,56 ml, 1,40 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 21a (0,27 g, 0,79 mmol) en THF (1 ml). Después de agitar durante 45 min más, a la mezcla se le añadió gota a gota el Compuesto 1d (0,15 g, 0,87 mmol) en THF (1,5 ml). Después de que se completara la adición, la solución se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla se calentó a ta, se añadió NaHCO₃ (ac.) saturado en exceso y el sólido se recogió por filtración. El sólido se aclaró (THF) y se secó al aire para producir el Compuesto 21b (0,12 g): HPLC: 3,77 min.

45 El Compuesto 21 b (0,060 g, 0,12 mmol) se desetiló mediante el Procedimiento A para producir el Compuesto 56 (0,042 g): HPLC: 3,19 min; MS (ES) m/z 420 (M-H₂O).



Ejemplo 22

Ácido [[5-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfónico, Comp. 98

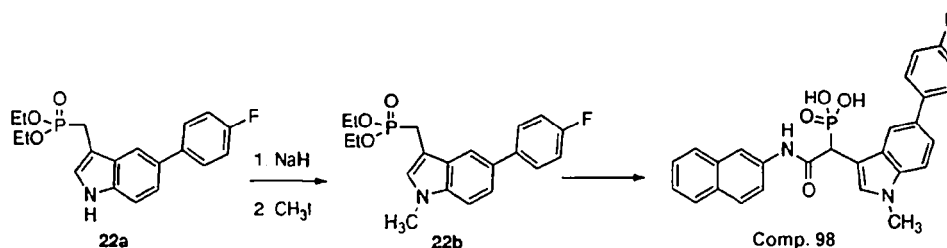
5 El Compuesto 22a (0,27 g, 0,75 mmol), preparado por el método de *Synlett* Jan. 1994, 93, se metiló como se ha descrito en el Ejemplo 18 para producir 0,27 g del Compuesto 22b: HPLC: 3,65 min, 96,5%; MS (ES) m/z 362 (MH+).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 seguido del Procedimiento A de desetilación, el Compuesto 22b se convirtió en el Compuesto 98: HPLC: 4,46 min; MS (ES) m/z 487 (MH-).

10

15

20



Ejemplo 23

25

Ácido [(naftalen-2-ilcarbamoil)-(1-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-fosfónico, Comp. 128

Una mezcla del Compuesto 23a (5,0 g, 29 mmol), óxido de cobre (II) (4,9 g, 63 mmol), carbonato potásico (5,0 g, 36 mmol) y bromobenceno (30 ml) se calentó a reflujo durante 13 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró (dicalite) y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se trituró con hexanos para producir 5,2 g del Compuesto 23b en forma de un sólido de color pardo: HPLC: 4,44 min, 93%; MS (ES) m/z 252 (MH+).

30

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,0 g, 26 mmol) en THF (30 ml) se le añadió el Compuesto 23b (5,2 g, 20 mmol) en THF (25 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 1 h y después se interrumpió a 0°C con Na₂SO₄ húmedo. La mezcla se diluyó con THF y se filtró (dicalite). El filtrado se concentró a presión reducida a ta, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 25%/hexanos) para producir 2,7 g del Compuesto 23c en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 3,62 min, 99%; MS (ES) m/z 224 (MH+).

35

A una solución del Compuesto 23c en DMF (15 ml) y CCl₄ (4 ml) a 0°C se le añadió trifenilfosfina (3,4 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida a ta, se disolvió en EtOAc y se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice (EtOAc al 30%/hexanos) para producir 1,3 g del Compuesto 23d: HPLC: 4,19 min, 91%; MS (ES) m/z 513 (MH+).

40

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo el Compuesto 23d por el Compuesto 1a, se preparó el Compuesto 128: HPLC: 4,23 min, 83%; MS (ES) m/z 479 (M + Na).

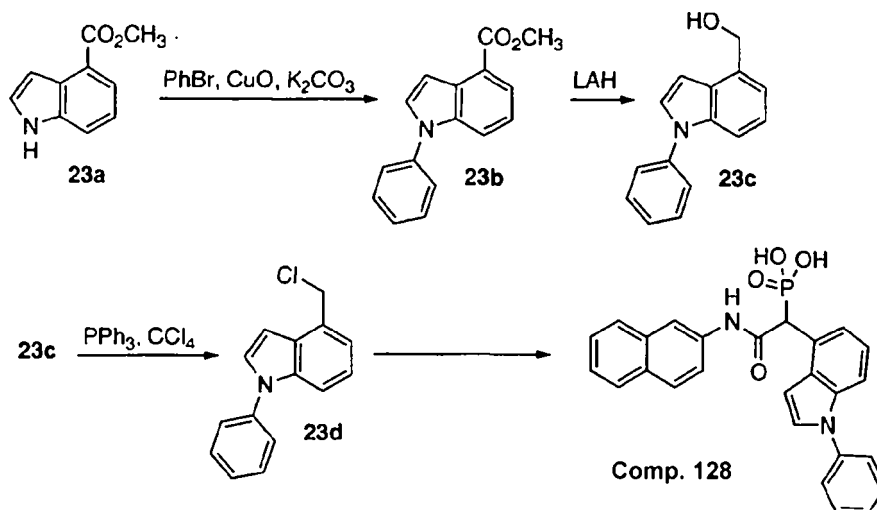
45

50

55

60

65



Ejemplo 24

Ácido metil-*l*-(naftalen-2-ilcarbamoil)-[2-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-benzo[*b*]tiofen-3-il]-metil]-fosfínico, Comp. 32

5

El Compuesto 24a se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en JACS 1963, 6, 711-716 y JACS 1971,93(12), 2897-2904.

10

A una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (8,5 ml, 21,2 mmol) y THF (33 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 24a (3,52 g, 18,4 mmol) en THF (33 ml). Después de agitar la suspensión de color amarillo resultante durante 45 min, a la mezcla se le añadió gota a gota dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,14 g, 19,0 mmol) en THF (33 ml). Después de que se complete la adición, la solución se dejó que alcanzara la ta y después se inactivó con 50 ml de NH₄Cl (ac.) saturado. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc del 0 al 75%/hexanos) para producir 3,68 g del Compuesto 24b: HPLC: 2,74 min, 90%; MS (ES) M/Z (MH⁺) = 292.

15

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo el Compuesto 24b (3,68 g, 12,65 mmol) por el Compuesto 18d, y dietilmetilfosfonita por trietilfosfito, se preparó el Compuesto 24c (3,36 g): HPLC: 3,67 min.

20

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, seguido de desetilación mediante el Procedimiento A, el Compuesto 24c (3,36 g, 9,5 mmol) se convirtió en el Compuesto 24d (2,18 g): HPLC: 4,24 min; MS (ES) m/z 524 (MH⁺).

25

Al Compuesto 24d (2,18 g, 4,17 mmol) se añadió 5 ml de TFA. Después de 50 min, la mezcla se concentró a presión reducida a ta y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 0 a 20% de MeOH/EtOAc) para producir 0,30 g del Compuesto 24e: HPLC: 3,63 min, 91%; MS (ES) m/z 468 (MH⁺).

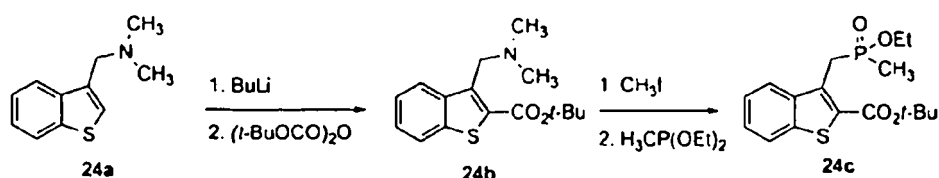
30

A una solución del Compuesto 24e (0,20 g, 0,43 mmol), el Compuesto 24f (0,07 g, 0,45 mmol) y HOBt (0,061 g, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DCC (0,093 g, 0,45 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró, el residuo se suspendió en un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con HCl 1 N (2 x), Na₂CO₃ acuoso al 10% y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-60%/heptano) para producir 0,12 g del Compuesto 24g: HPLC: 4,44 min; MS (ES) m/z 611 (MH⁺).

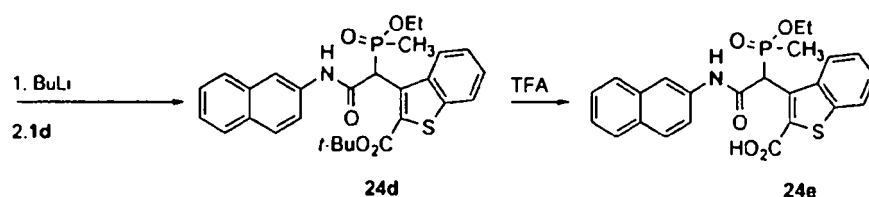
35

El Compuesto 24g (0,12 g, 0,197 mmol) se desetiló mediante el Procedimiento A para proporcionar el Compuesto 32 (0,086 g): HPLC: 4,49 min, 92%; MS (ES) m/z 583 (MH⁺).

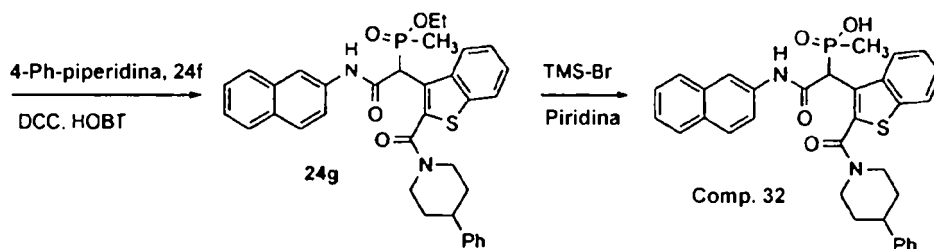
40



45



50



65

ES 2 357 013 T3

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 24, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
38	611 (MH ⁻)	121	438 (MH ⁻)
44	640 (MH ⁻)	130	529
50	599 (MH ⁻)		

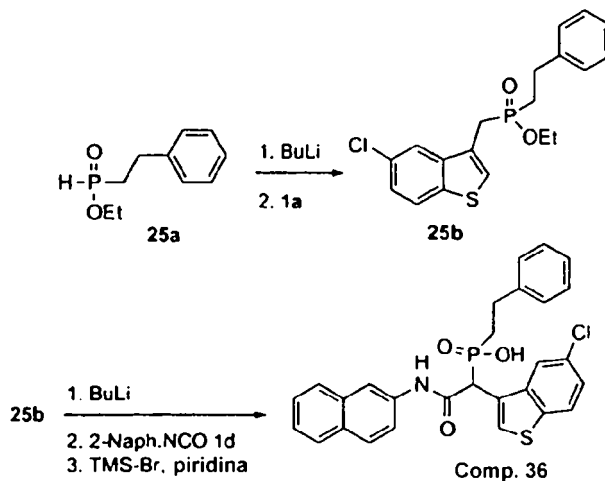
Ejemplo 25

*Ácido [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fenetil-fosfínico, Comp. 36*

El Compuesto 25a se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en JACS 2002, 124, 9386-9387 y J. Organomet. Chem 2002, 643-644, 154-163.

A una solución del Compuesto 25a (0,51 g, 2,58 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió una solución de n-BuLi 2,5 M en hexanos (1,29 ml, 3,22 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota una solución del Compuesto 1a (0,225 g, 0,86 mmol) en THF (7 ml). Después de 35 min, la reacción se interrumpió con exceso de NH₄Cl (ac.) saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-30%/hexanos) para producir 0,070 g del Compuesto 25b: HPLC: 3,93 min, 88%; MS (ES) m/z 379 (MH⁺).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con desetilación mediante Procedimiento A, el Compuesto 25b se convirtió en el Compuesto 36: HPLC: 4,70 min, 90%; MS (ES) m/z 520 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 25, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
34	488	48	534
39	578	51	548
40	582	53	562 (MH ⁻)
43	548 (MH ⁻)		

ES 2 357 013 T3

Ejemplo 26

Éster metílico del ácido 3-(2-naftalen-1-il-2-fosfono-acetilamino)-naftaleno-2-carboxílico, Comp. 75

5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, el Compuesto 17k se convirtió en el Compuesto 75: HPLC: 4,13 min; MS (ES) m/z 450 (MH⁺).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 26, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH ⁺)
139	478

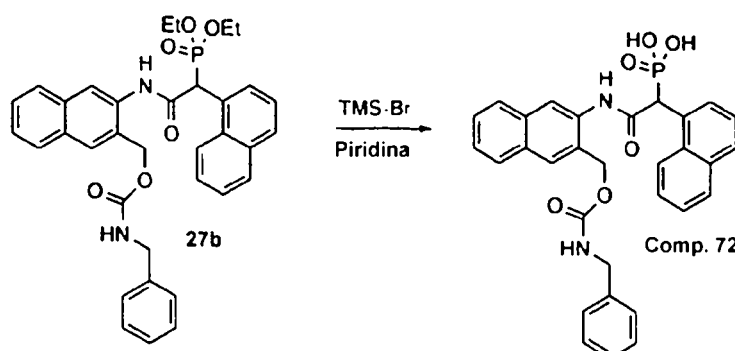
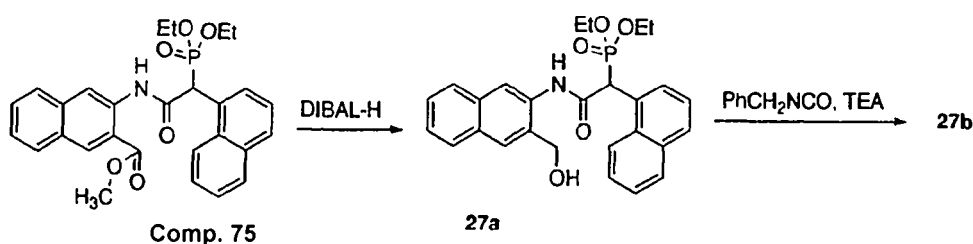
Ejemplo 27

20 *Ácido [(3-bencilcarbamoiloximetil-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, Comp. 72*

A una suspensión del Compuesto 75 (7,6 g, 15,03 mmol) en THF (150 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno (90 ml) y se agitó a ta durante una noche. La reacción se enfrió a 0°C, se interrumpió con NH₄Cl (ac.) saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron (Celite), se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 0-3%/CH₂Cl₂). El producto se recrystalizó en MeOH para producir el Compuesto 27a (1,85 g) en forma de un sólido cristalino: HPLC: 3,66 min; MS (ES) m/z 478 (MH⁺).

30 A una solución del Compuesto 27a (0,30 g, 0,63 mmol) en THF (4 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (28 μl, 0,20 mmol) seguido de isocianato de bencilo (0,084 g, 0,63 mmol) en THF (2 ml). El matraz se envolvió con papel de aluminio y se agitó a ta durante 96 h. Se añadió más cantidad de isocianato de bencilo (0,042 g, 0,032 mmol) y trietilamina (60 μl, 0,43 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h más. La mezcla se concentró a presión reducida a ta, el residuo se recogió en CH₂Cl₂, se lavó secuencialmente con KHSO₄ 1 N (ac.) (2 x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), después se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) para producir 0,22 g del Compuesto 27b: HPLC: 4,19 min, 95%; MS (ES) m/z 611 (MH⁺).

40 El Compuesto 27b (0,22 g, 0,36 mmol) se desetiló mediante el Procedimiento A para producir el Compuesto 72 (0,16 g): HPLC: 3,80 min; MS (ES) m/z 555 (MH⁺).



ES 2 357 013 T3

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 27, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

5

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
97	541	108	591
100	631 (MH ⁻)		

10

15 Ejemplo 28

Ácido (E)-{[3-(2-bencilcarbamoil-vinil)-naftalen-2-ilcarbamoil]-naftalen-1-il-metil}-fosfónico, Comp. 109

20 Una solución del Compuesto 27a (3,9 g, 8,1 mmol) en CHCl₃ (50 ml) se trató con MnO₂ activado (7,0 g, 80 mmol) y se agitó durante 48 h. La mezcla se filtró (Celite) y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se trituró con Et₂O para obtener 3 g del Compuesto 28a en forma de un polvo de color amarillo: HPLC: 4,35 min; MS (ES) m/z 476 (MH⁺).

25 Una solución del Compuesto 28a (1,0 g, 2,0 mmol), acetato de metil-trifenilfosforanilideno (1,5 g, 4,5 mmol) y THF (25 ml) se calentó a reflujo durante 7 h y después se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 5%/CH₂Cl₂) para obtener 1,4 g del Compuesto 28b: HPLC: 4,33 min; MS (ES) m/z 531 (MH⁺).

30 A una solución del Compuesto 28b (1,0 g, 1,89 mmol) en 3:1 de dioxano-H₂O (20 ml) se le añadió LiOH (0,18 g, 7,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Las capas se separaron, la capa acuosa se acidificó con HCl 3 N y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a ta para proporcionar 0,52 g del Compuesto 28c en forma de una espuma de color blanco: HPLC: 3,89 min, 70%; MS (ES) m/z 518 (MH⁺).

35 Una solución del Compuesto 28c (0,40 g), bencilamina (0,10 g, 0,93 mmol) y HOBt (0,104 g, 0,77 mmol) en DMF (5 ml) se trató con DCC (0,16 g, 0,77 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 24 h, después se filtró (Celite) y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ (ac.) saturado, H₂O, KHSO₄ 1 N (ac.) y H₂O, después se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 5%/CH₂Cl₂) para producir 0,22 g del Compuesto 28d: MS (ES) m/z 607 (MH⁺).

40

El Compuesto 28d se desetiló mediante el Procedimiento A para proporcionar el Compuesto 109: HPLC: 3,64 min; MS (ES) m/z (MH⁺) = 551.

45

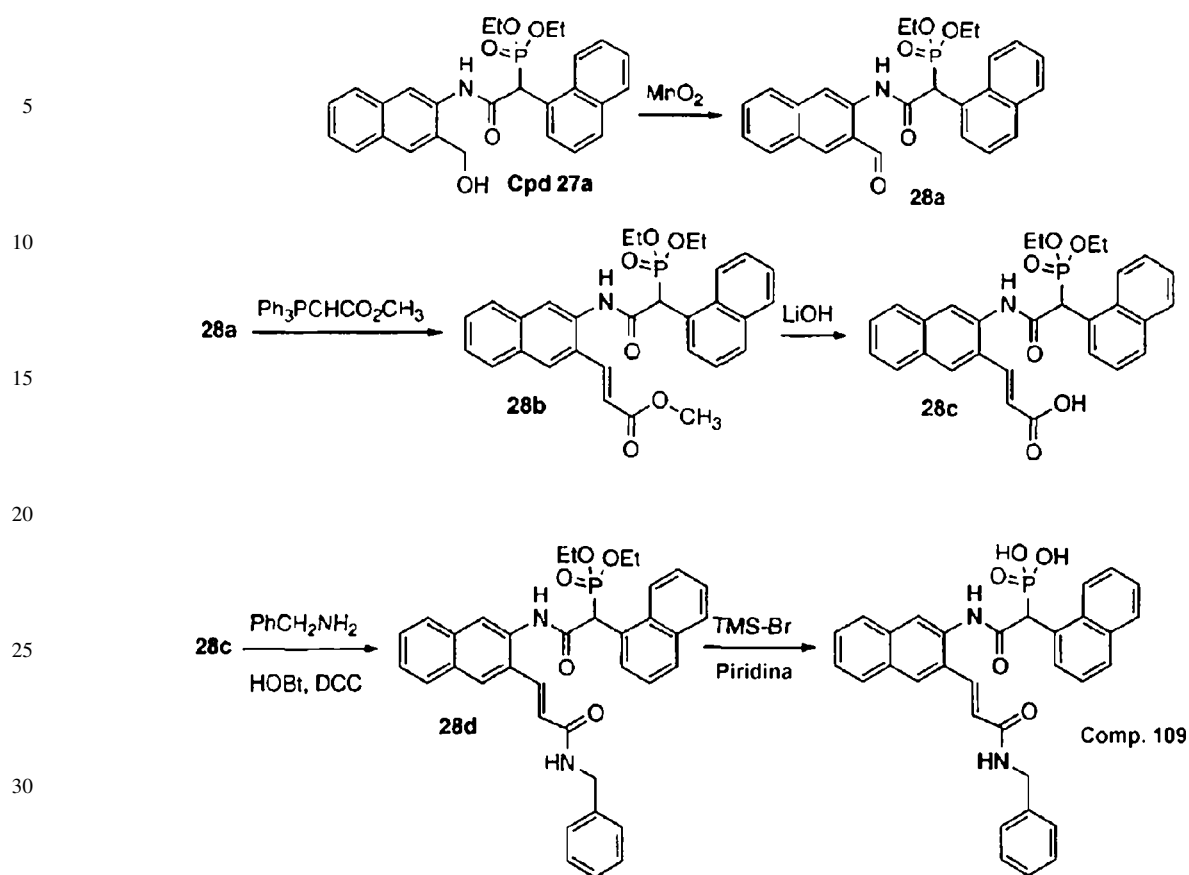
(Esquema pasa a página siguiente)

50

55

60

65



Ejemplo 29

Ácido [(3-ciclohexilaminometil-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, Comp. 70

40 A una solución agitada del Compuesto 28a (0,125 g, 0,263 mmol) y ciclohexil amina (0,031 g, 0,316 mmol) en DCE (4 ml) se le añadieron $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,111 g, 0,526 mmol) y ácido acético glacial (0,017 g, 0,316 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 h. La reacción se trató con NaOH 3 N y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron (Celite) y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se trató con HCl 1 N (ac.), el sólido se recogió, se aclaró con agua y se secó al aire. El producto se disolvió en CH_3CN , precipitó con Et_2O , el sólido se recogió y se aclaró con Et_2O para producir 0,084 g del Compuesto 29a: HPLC: 3,27 min; MS (ES) m/z 559 (MH+).

45

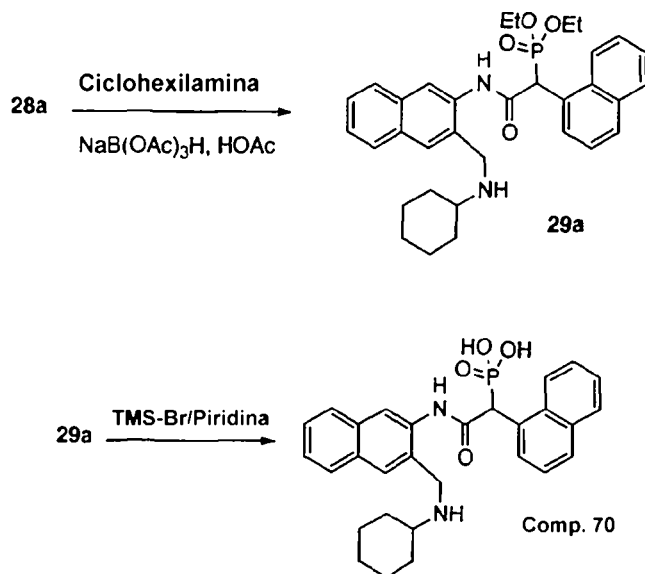
50 A partir del Compuesto 29a (0,079 g) se preparó el Compuesto 70 mediante desetilación por el Procedimiento A. El producto en bruto se disolvió en 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ y se concentró. El residuo se agitó con Et_2O , el sólido se recogió y se aclaró con Et_2O para producir el Compuesto 70 (0,046 g): HPLC: 2,91 min; MS (ES) m/z 503 (MH+).

55

60

65

ES 2 357 013 T3



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 29, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

30

35

Comp.	MS (MH+)	Comp.	MS (MH+)
90	517	117	541
92	549	124	489
107	511	126	539
110	575 (M+Na)	133	507
112	667	142	525

40 Ejemplo 30

Ácido {[3-({metil-[1-(naftaleno-2-carbonil)-piperidin-4-il]-amino}-metil)-naftalen-2-ilcarbamoil]-naftalen-1-il-metil}-fosfónico, Comp. 102

45 Usando el procedimiento del Ejemplo 29, sustituyendo (4-metilamino-piperidin-1-il)-naftalen-2-il-metanona por ciclohexilamina, se preparó el Compuesto 102: HPLC: 3,12 min; MS (ES) m/z 672 (MH+).

50 Ejemplo 31

Ácido ({3-[(1-benzoil-piperidin-4-ilamino)-metil]-naftalen-2-ilcarbamoil}-naftalen-1-il-metil)-fosfónico, Comp. 44

55 Usando el procedimiento del Ejemplo 29, sustituyendo (4-amino-piperidin-1-il)-fenil-metanona por ciclohexilamina, se preparó el Compuesto 44: HPLC: 2,84 min; MS (ES) m/z 608 (MH+).

Ejemplo 32

60 Ácido ({3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-naftalen-2-ilcarbamoil}-naftalen-1-il-metil)-fosfónico, Comp. 60

Usando el procedimiento del Ejemplo 17, el Compuesto 17k se convirtió en el Compuesto 32a.

65 A una suspensión del Compuesto 32a (9,02 g, 17,9 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió una mezcla de LiOH-H₂O (2,25 g, 53,6 mmol) en agua (25 ml). La mezcla se agitó durante 4,5 h y después se concentró a presión reducida a ta. El residuo se repartió entre HCl 1 N y EtOAc y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión

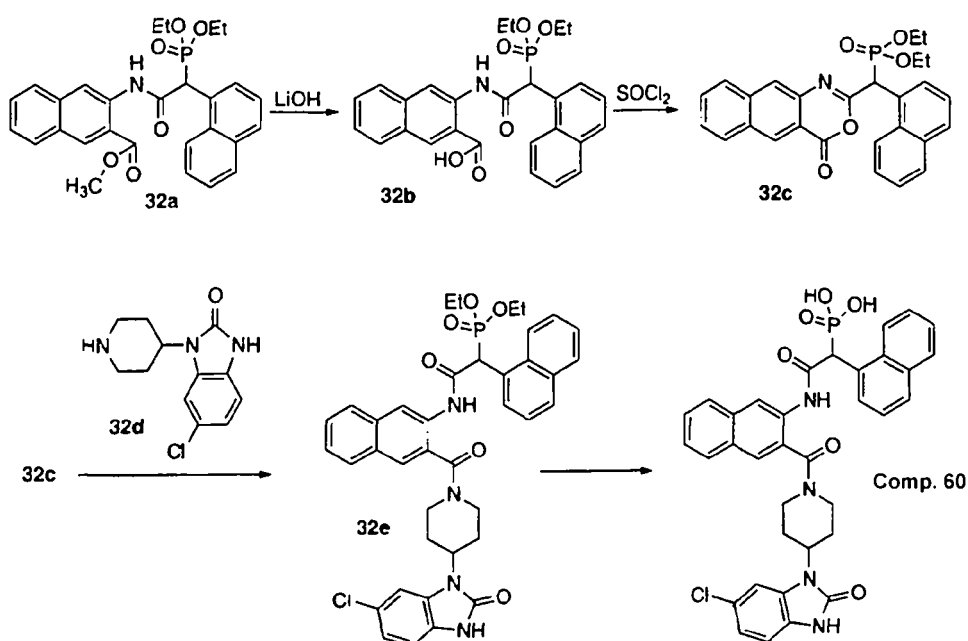
ES 2 357 013 T3

reducida a ta. El sólido se suspendió en MeOH, se recogió, se lavó con MeOH y se secó en una atmósfera de N₂/vacío para producir 6,87 g del Compuesto 32b en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 3,99 min.

Una mezcla del Compuesto 32b (2,85 g, 9,79 mmol) y cloruro de tionilo en exceso se agitó hasta que la solución se volvió transparente. La solución se concentró a presión reducida a ta, el residuo se recogió en hexanos y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se agitó con CH₃CN, el sólido se recogió y se secó en una atmósfera de N₂/vacío para producir 2,45 g del Compuesto 32c: HPLC: 4,10 min, 87%.

Una mezcla del Compuesto 32c (0,31 g, 0,66 mmol) y el Compuesto 32d (0,33 g, 1,311 mmol; J. Med. Chem. 1987, 30(5), 814-819) en CH₃CN (15 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-3%/CH₂Cl₂) para producir 0,38 g del Compuesto 32e: HPLC: 3,98 min.

El compuesto 32e (0,18 g, 0,25 mmol) se desetiló mediante el Procedimiento A para producir el Compuesto 60 (0,14 g): HPLC: 3,65 min; MS (ES) m/z 669 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 32, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

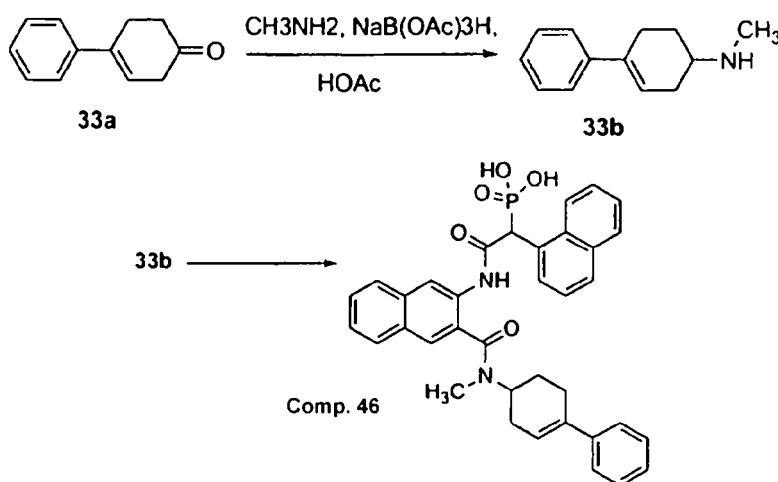
Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
54	593	101	579
73	566	103	629
83	618	104	649
87	565	111	539
91	517	113	636
93	635	115	613
100	620	131	565

Ejemplo 33

Ácido [(3-[metil-(4-fenil-ciclohex-3-enil)-carbamoil]-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, Comp. 46

5 A una solución agitada del Compuesto 33a (0,68 g, 3,96 mmol; Syn. Comp. 1994, 24(6), 799-808) y 2 ml de una solución 2 M de metil amina en THF (6 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,30 g, 5,94 mmol) seguido de ácido acético glacial (0,24 g, 3,96 mmol). Después de agitar durante 2,5 h, la mezcla se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron (Celite) y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) para producir 0,25 g del Compuesto 33b en forma de un sólido pegajoso de color pardo claro: HPLC: 1,91 min; MS (ES) m/z 188 (MH⁺).

15 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, el Compuesto 33b se convirtió en el Compuesto 46: HPLC: 3,97 min; MS (ES) m/z 605 (MH⁺).



Ejemplo 34

Ácido [(3-bencilcarbamoil-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, Comp. 119

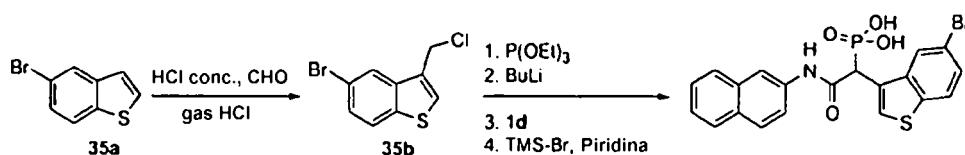
45 El Compuesto 119 se preparó a partir del Compuesto 32b a través de un acoplamiento BOP-Cl/TEA convencional y desetilación mediante el Procedimiento A: HPLC: 3,81 min, 90%; MS (ES) m/z 525 (MH⁺).

Ejemplo 35

Ácido [(5-bromo-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfónico, Comp. 23

50 El Compuesto 35a (6-bromobenzotiofeno) se preparó por el método descrito en J. Med. Chem 1998, 41, 4486-4491. El Compuesto 35a (3,45 g, 16,2 mmol) se convirtió en 3,68 g del Compuesto en bruto 35b por el método descrito en la referencia citada anteriormente: HPLC: 4,14 min, 53%.

55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto 1c en el Compuesto 9, el Compuesto 35b se convirtió en el Compuesto 23: HPLC: 4,53 min; MS (ES) m/z 475 (MH⁻).



ES 2 357 013 T3

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH+)	Comp.	MS (MH+)
5	412	76	474(MH-)
10	Ninguno (verificado por RMN)	99	476/478
29	396 (MH-)		

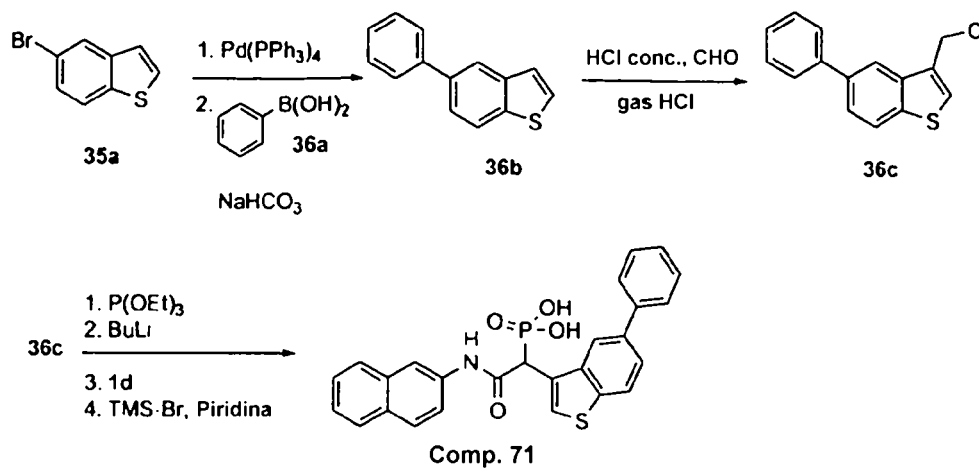
Ejemplo 36

Ácido [(naftalen-2-ilcarbamoil)-(5-fenil-benzo[b]tiofen-3-il)-metil]-fosfónico, Comp. 71

En un matraz secado con una pistola de calor en una atmósfera de Ar se añadieron secuencialmente tolueno (15 ml), el Compuesto 35a (0,33 g, 0,91 mmol) y después *tetraquis* trifenilfosfina Pd (0) (0,053 g, 0,046 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se trató con una solución de ácido fenil borónico, el Compuesto 36a (0,17 g, 1,36 mmol) en EtOH (5 ml) seguido de NaHCO₃ saturado (ac.) (7,5 ml). Después de 4 h a reflujo, la mezcla se enfrió a ta y se trató con salmuera (15 ml). Las capas se separaron, la porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaOH 0,1 N (ac.) (3 x) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a ta. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-3%/CH₂Cl₂) para producir 0,27 g del Compuesto 36b: HPLC: 3,91 min, 95%; MS (ES) m/z 361 (MH+).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para la conversión del Compuesto 35a en el Compuesto 35b, el Compuesto 36b se convirtió en el Compuesto 36c.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 con el Procedimiento A para la conversión del Compuesto 1c en el Compuesto 9, el Compuesto 36c se convirtió en el Compuesto 71: HPLC: 4,84 min; MS (ES) m/z 572 (MH⁻).



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 36, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH+)
143	623(M+pir)H ⁺

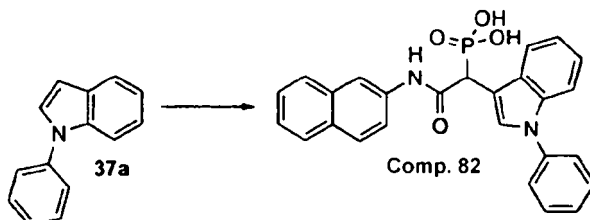
ES 2 357 013 T3

Ejemplo 37

Ácido [(naftalen-2-ilcarbamoil)-(1-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-fosfónico, Comp. 82

Se preparó el Compuesto 37a de *N*-fenil indol por el procedimiento descrito en JOC 2001, 66(23), 7729-7737.

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo el Compuesto 37a por el Compuesto 18b, se preparó el Compuesto 82: HPLC: 4,04 min; MS (ES) m/z 457 (MH⁺).



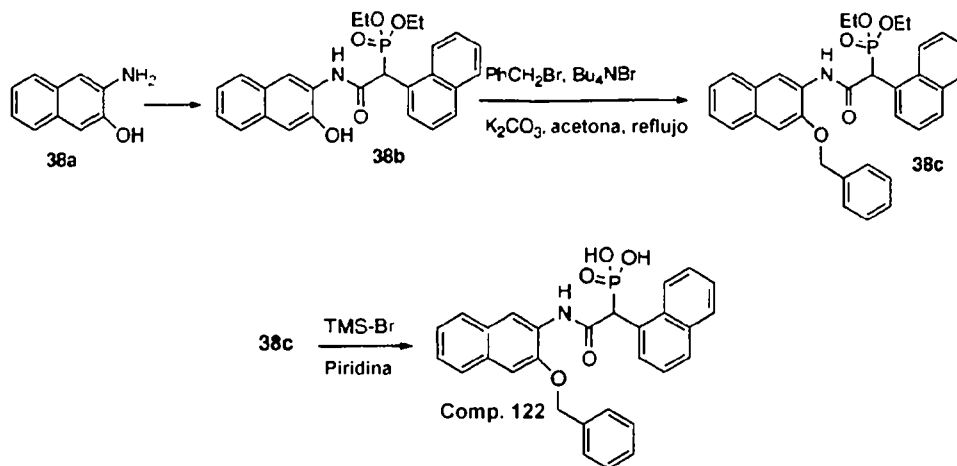
Ejemplo 38

Ácido [(3-benciloxi-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, Comp. 122

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo el Compuesto 38a (0,30 g, 1,89 mmol) por el Compuesto 17i, se preparó el Compuesto 38b (0,38 g): HPLC: 3,85 min, 95%; MS (ES) m/z 464 (MH⁺).

Usando el método descrito en JACS 1998,110(14), 4789, el Compuesto 38b (0,22 g, 0,48 mmol) se convirtió en el Compuesto 38c (0,16 g): HPLC: 4,43 min, 98%.

El Compuesto 38c (0,14 g, 0,25 mmol) se desetiló mediante el Procedimiento A para dar el Compuesto 122 (0,114 g): HPLC: 4,08 min; MS (ES) m/z 498 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 38, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH ⁺)	Comp.	MS (MH ⁺)
108	408	123	480
121	524		

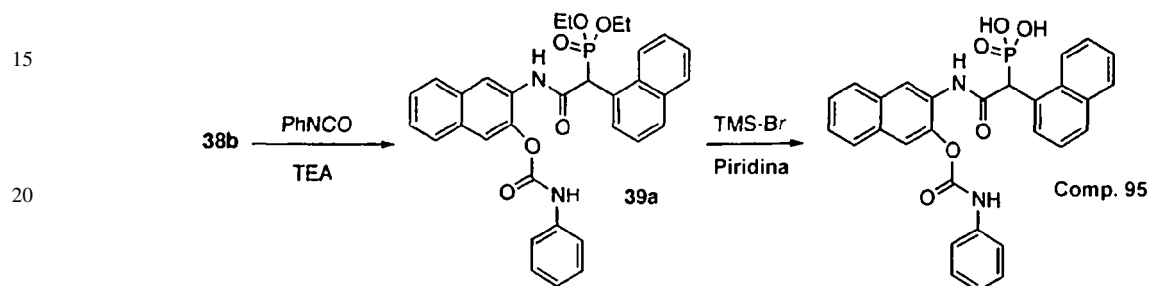
ES 2 357 013 T3

Ejemplo 39

Ácido [naftalen-1-il-(3-fenilcarbamoyloxi-naftalen-2-il-carbamoyl)-metil]-fosfónico, Comp. 95

5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, sustituyendo el Compuesto 38b (0,19 g, 0,41 mmol) por el Compuesto 27a y isocianato de fenilo por isocianato de bencilo, se preparó el Compuesto 39a (0,18 g): HPLC: 4,30 min, 95%; MS (ES) m/z 583 (MH+).

10 El Compuesto 39a (0,18 g, 0,31 mmol) se desetiló mediante el Procedimiento A para dar el Compuesto 95 (0,12 g): HPLC: 4,16 min; MS (ES) m/z 527 (MH+).



Ejemplo 40

30 Ácido [(3-[[1-(naftalen-2-carbonil)-piperidina-4-carbonil]-amino]-naftalen-2-ilcarbamoyl)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, Comp. 141

El Compuesto 40a se sintetizó por el método descrito en JACS 1993, 115(4), 1321-1329.

35 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo el Compuesto 40a (0,80 g, 3,11 mmol) por el Compuesto 17c, se preparó el Compuesto 40b (0,53 g): HPLC: 4,20 min.

40 El Compuesto 40b (0,28 g, 0,50 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se dejó en reposo durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida a ta para producir 0,47 g del Compuesto 40c en forma de un solvato de TFA 4,2: HPLC: 3,40 min; MS (ES) m/z 463 (MH+).

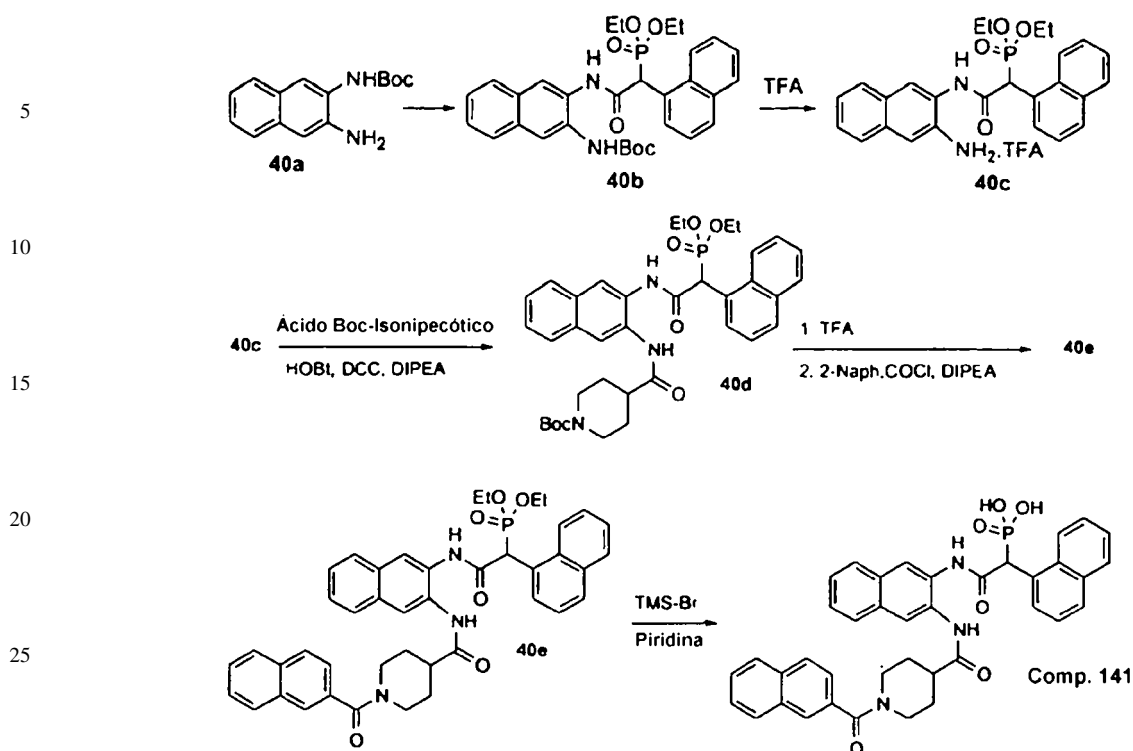
45 A una solución del Compuesto 40c (0,47 g), diisopropilamina (0,37 ml, 2,1 mmol), HOBt (0,068 g, 0,50 mmol) y ácido Boc-isonipecótico (0,115 g, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió DCC (0,103 g, 0,50 mmol). Después de agitar durante 72 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con KHSO₄ 1 N, NaHCO₃ saturado (ac.) y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta. El residuo se cristalizó en CH₃CN para producir 0,14 g del Compuesto 40d en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 4,08 min; MS (ES) m/z 674 (MH+).

50 El Compuesto 40d (0,14 g, 0,21 mmol) se agitó con TFA (1 ml) durante 45 min y después se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) que contenía DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol). A la mezcla se le añadió cloruro de 2-naftoilo (0,04 g, 0,21 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. La mezcla se lavó secuencialmente con KHSO₄ 1 N (ac.), NaHCO₃ saturado (ac.) y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida a ta para producir 0,15 g del Compuesto 40e en forma de un sólido de color blanco: HPLC: 4,01 min.

55 El Compuesto 40e se desetiló mediante el Procedimiento A para producir el Compuesto 141: HPLC: 3,75 min; MS (ES) m/z 672 (MH+).

60

65



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 40, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

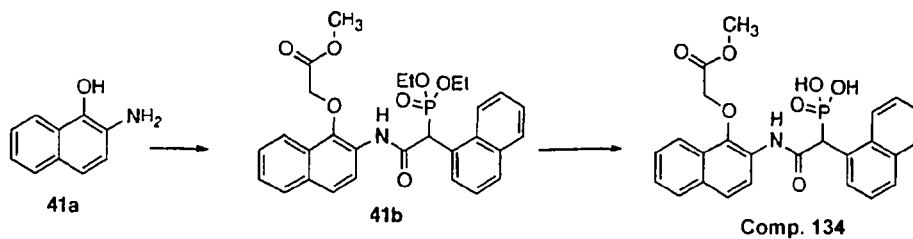
Comp.	MS (MH+)
132	407

Ejemplo 41

Éster metílico del ácido [2-(2-naftalen-1-il-2-fosfono-acetilamino)-naftalen-1-iloxi]-acético, Comp. 134

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 38 para la conversión del Compuesto 38a en 38c, sustituyendo bromoacetato de metilo por bromuro de bencilo, se hizo reaccionar el Compuesto 41a para dar el Compuesto 41b.

El Compuesto 41b se desetiló mediante el Procedimiento A para producir el Compuesto 134: HPLC: 4,23 min; MS (ES) m/z 498 (MH+).



ES 2 357 013 T3

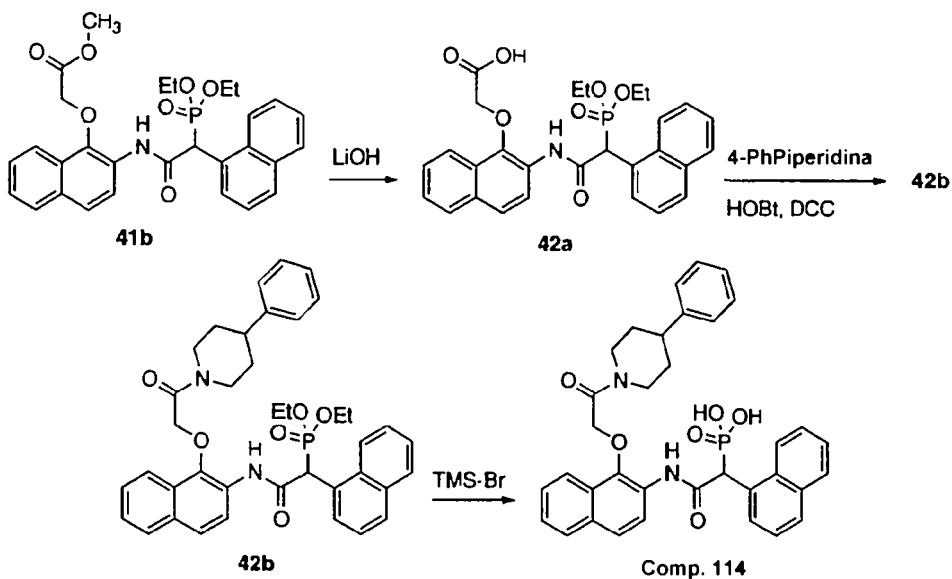
Ejemplo 42

Ácido (naftalen-1-il-{1-[2-oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-2-ilcarbamoil}-metil)-fosfónico, Comp.114

Usando el procedimiento del Ejemplo 32 para la saponificación del Compuesto 32a para dar el 32b, el Compuesto 41 b (1,01 g, 1,89 mmol) se convirtió en el Compuesto 42a (1,12 g): HPLC: 3,78 min; MS (ES) m/z 522 (MH+).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, sustituyendo el Compuesto 42a (0,25 g, 0,48 mmol) por el Compuesto 24e, se preparó el Compuesto 42b (0,27 g): HPLC: 4,54 min, 97%; MS (ES) m/z 665 (MH+).

El Compuesto 42b (0,15 g, 0,23 mmol) se desetiló mediante el Procedimiento A para dar el Compuesto 114 (0,096 g): HPLC: 4,19 min; MS (ES) m/z 609 (MH+).



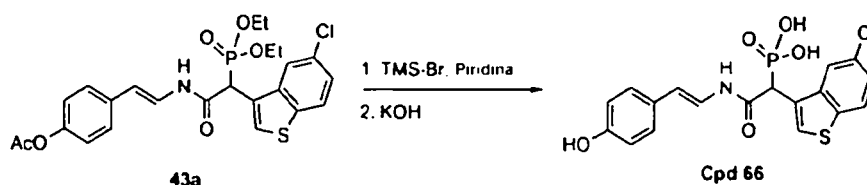
Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 40, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp.	MS (MH+)
130	583

Ejemplo 43

Ácido (E)-{(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(4-hidroxi-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfónico, Comp. 66

El Compuesto 43a (0,100 g, 0,192 mmol), preparado como en el Ejemplo 11, se desetiló mediante el Procedimiento A, el producto en bruto se disolvió en 5 ml de metanol y se trató con 0,210 g de KOH. La mezcla se agitó durante 7,5 h, después se acidificó con HCl 1 N (ac.), se concentró a presión reducida a ta y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 12-90%/H₂O) para producir 0,014 g del Compuesto 66 en forma de un polvo de color gris: HPLC: 3,04 min; 77%; MS (ES) m/z 422 (MH-).

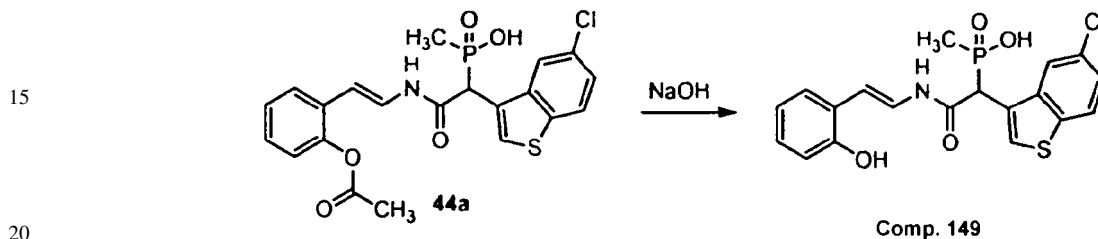


Ejemplo 44

Ácido (*E*)-[*(5*-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-[2-(2-hidroxi-fenil)-vinilcarbamoil]-metil]-metil-fosfínico, Comp. 149

5 Una solución del Compuesto 44a (0,29 g, 0,63 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 6) en 15 ml de metanol que contenía 5 ml de NaOH 1 N (ac.) se agitó durante 25 min. La solución se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en HCl 1 N (ac.) y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió, se aclaró secuencialmente con HCl 1 N y agua y después se secó en una corriente de N₂ para producir 0,23 g del Compuesto 149 en forma de un polvo amarillo pálido: HPLC: 3,71 min; MS (ES) m/z 422 (MH⁺).

10



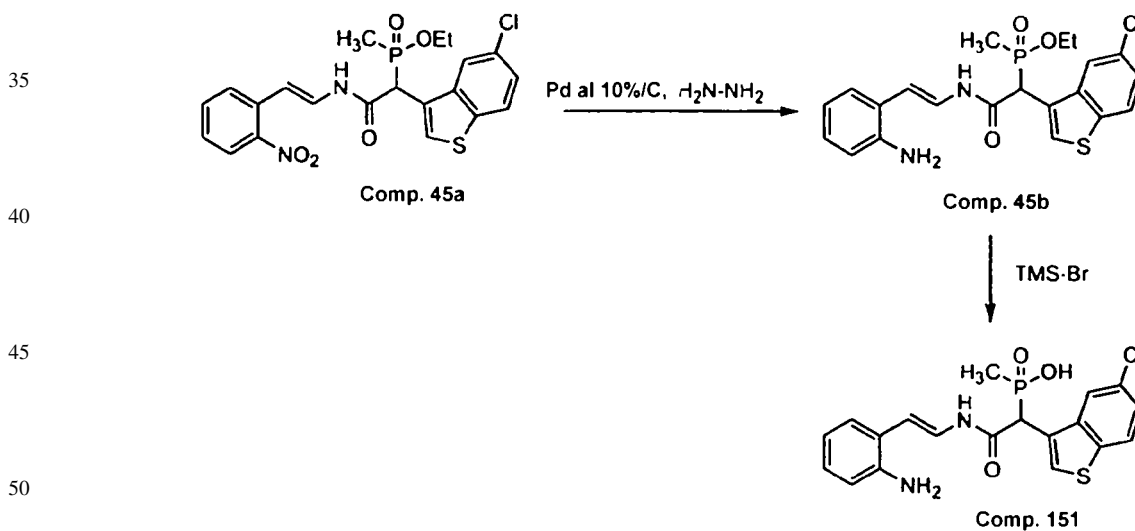
Ejemplo 45

25

Ácido (*E*)-[[2-(2-amino-fenil)-vinilcarbamoil]-(*5*-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-metil]-metil-fosfínico, Comp. 151

El Compuesto 45a (preparado de acuerdo con el Ejemplo 6) se convirtió en el Compuesto 45b por el método del Ejemplo 10. El Compuesto 45b se desetiló de acuerdo con el Procedimiento A y se purificó por la trituración con HCl 1 N (ac.) para producir el Compuesto 151: HPLC: 2,78 min; MS (ES) m/z 421 (MH⁺).

30



45

50

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 45, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

55

60

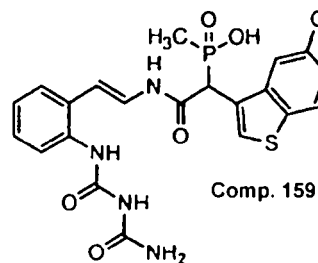
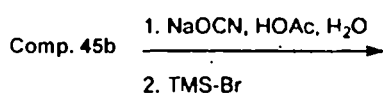
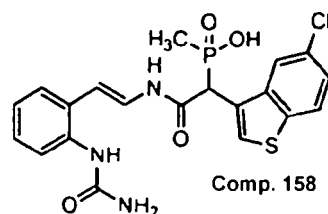
Comp.	MS (MH ⁺)
172	421

65

Ejemplo 46

Ácido (*E*)-{(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-[2-(2-ureido-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico, Comp. 158

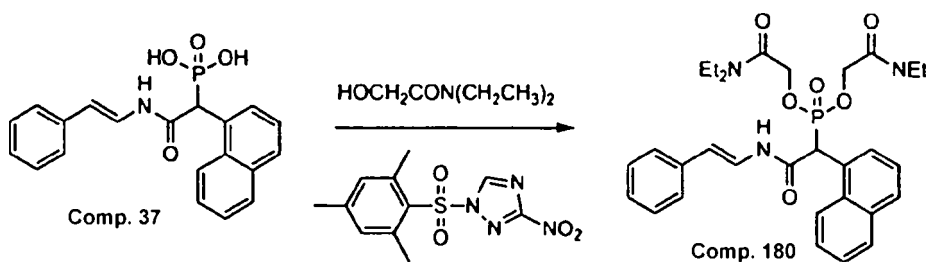
5 A una suspensión del Compuesto 45b (0,14 g, 0,31 mmol), ácido acético (0,4 ml) y agua (1,6 ml) se le añadió un exceso de cinco veces de cianato sódico. La reacción se agitó a 60°C durante 1 h, el producto en bruto se recogió, se lavó con agua, se secó en una corriente de N₂ y se desetiló mediante el Procedimiento A. El producto se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 25-90%/H₂O) para producir 0,026 g del Compuesto 158 en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 3,22 min; MS (ES) m/z 464 (MH⁺), y 0,037 g del Compuesto 159 en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 3,46 min; MS (ES) m/z 507 (MH⁺).



Ejemplo 47

35 bis-(Dietilaminocarbonylmetil) éster del ácido (*E*)-(estirilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil-fosfónico, Comp. 180

A una solución del Compuesto 37 (0,21 g, 0,53 mmol) y N,N-dietil-2-hidroxiacetamida (0,15 g, 1,17 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió 1-(mesitileno-2-sulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT; 0,47 g, 1,59 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3,5 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc. La solución se lavó secuencialmente con KHSO₄ 1 N (ac.), NaHCO₃ (ac.) saturado y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetona al 0-30%/heptano) para producir 0,07 g del Compuesto 180 en forma de un sólido de color amarillo: HPLC: 3,88 min; MS (ES) m/z 594 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 47, se prepararon los siguientes compuestos:

Comp.	MS (MH ⁺)
179	510
181	656

ES 2 357 013 T3

Ejemplo 48

2-Óxido de (E)-2-(estirilcarbamoil-naftalen-1-il-metil)-1,3,2-dioxafosforinano, Comp. 178

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, el Compuesto 37 (0,10 g, 0,27 mmol), 1,3-propanodiol (0,02 g, 0,27 mmol) y MSNT (0,48 g, 1,62 mmol) en piridina (5 ml) proporcionaron 0,01 g del Compuesto 178, en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 3,52 min; MS (ES) m/z 408 (MH+).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 48, se preparó el siguiente compuesto:

Comp.	MS (MH ⁺)
173	436

Ejemplo 49

Dietil-carbamoilmetil éster del ácido (E)-{(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico, Comp. 185

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, el Compuesto 17 (0,25 g, 0,57 mmol), N,N-dietil-2-hidroxiacetamida (0,37 g, 2,86 mmol) y MSNT (0,25 g, 0,86 mmol) en piridina (5 ml) proporcionaron 0,14 g del Compuesto 185, en forma de un polvo de color blanco (-3:1 mezcla de diastereómeros). HPLC: 4,03 min (24%), 4,11 min (76%); MS (ES) m/z 555 (MH+).

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 49, se preparó el siguiente compuesto:

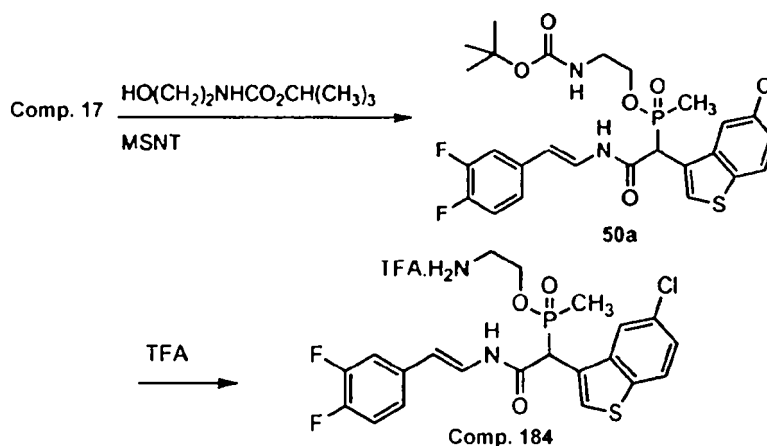
Comp.	MS (MH ⁺)	Relación diastereomérica
183	513	1:1

Ejemplo 50

(2-Aminoetil) éster del ácido (E)-{(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico, Comp. 184

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, el Compuesto 17 (0,27 g, 0,61 mmol), N-Boc-etanolamina (0,11 g, 0,67 mmol) y MSNT (0,54 g, 1,83 mmol) en piridina (5 ml) proporcionaron 0,27 g del Compuesto 50a, en forma de un polvo de color blanco: (~2:1 de mezcla de diastereómeros). HPLC: 4,17 min (22%), 4,20 min (46%); MS (ES) m/z 585 (MH+).

Una solución del Compuesto 50a (0,27 g, 0,46 mmol) en 3 ml de TFA se agitó durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 30-90%/H₂O) para proporcionar 0,12 g del Compuesto 184 en forma de un polvo de color blanco (sal TFA; -1:1 de mezcla de diastereómeros por ¹H RMN); HPLC: 3,17 min; MS (ES) m/z 485 (MH+).

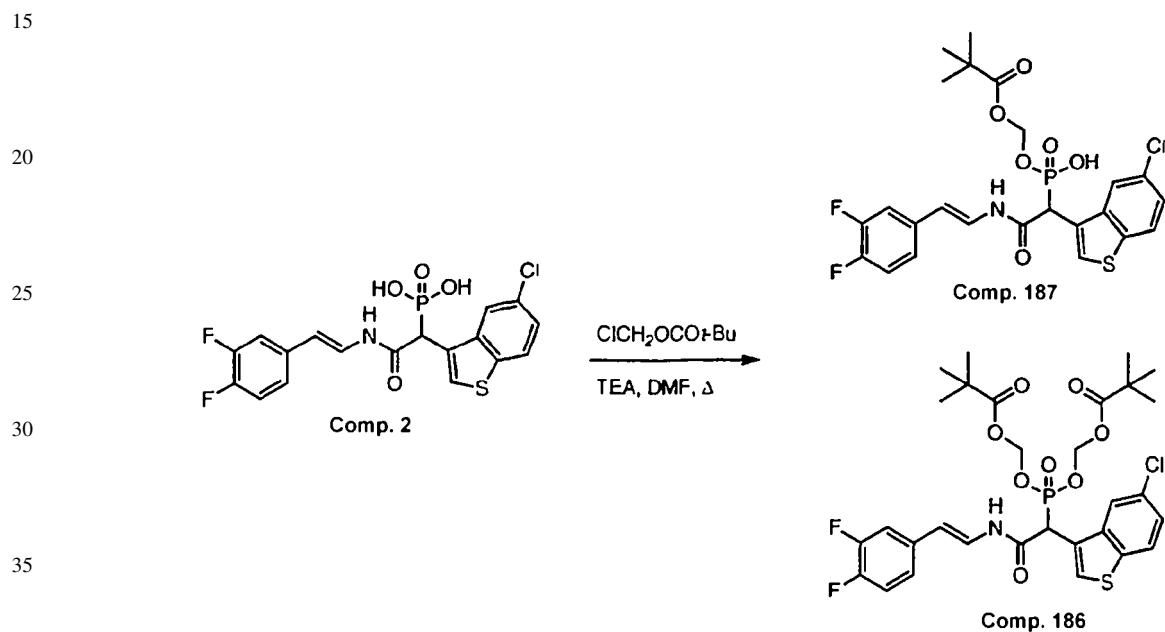


ES 2 357 013 T3

Ejemplo 51

bis-(Terc-butil-carboniloximetil) éster del ácido (*E*)-{(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfónico, *Comp. 186* y (*terc*-butilcarboniloximetil) éster del ácido (*E*)-{(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfónico, *Comp. 187*

Una solución del Compuesto 2 (0,25 g, 0,56 mmol), trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmol), y pivalato de clorometilo (0,32 ml, 2,24 g) en DMF (2 ml) se calentó a 60°C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. La mezcla del producto en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 37,5-90%/H₂O) para producir 0,035 g del Compuesto 186 en forma de un polvo de color blanco; HPLC: 4,77 min; MS (ES) *m/z* 672 (MH⁺), y 0,16 g del Compuesto 187 que se convirtió en su sal trometamina por tratamiento de una solución de metanol del Compuesto 186 con 1 equiv. de tris-(hidroximetil) metilamina. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar la sal trometamina del Compuesto 187 en forma de un polvo de color blanco: HPLC: 5,13 min; MS (ES) *m/z* 558 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en la materia variando los materiales de partida, reactivos y las condiciones usadas. Usando el procedimiento del Ejemplo 51, se prepararon los siguientes compuestos:

45

Comp.	MS (MH ⁺)
188	670
190	514 (MH ⁻)
191	670

50

Usando el procedimiento del Ejemplo 51, y sustituyendo el Compuesto 37 por el Compuesto 2, se prepararon los siguientes compuestos:

60

Comp.	MS (MH ⁺)
174	438 (MH ⁻)
175	512
176	466 (MH ⁻)
177	482

65

ES 2 357 013 T3

Usando el procedimiento del Ejemplo 51, y sustituyendo el Compuesto 17 por el Compuesto 2, se preparó el siguiente compuesto:

Comp.	MS (MH ⁺)	Relación diastereomérica
182	556	3:2

Los siguientes compuestos pueden prepararse por los expertos en la materia usando Ejemplo 6 seguido de Ejemplo 51, y variando los materiales de partida, reactivos y condiciones usadas: compuestos 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322 y 323.

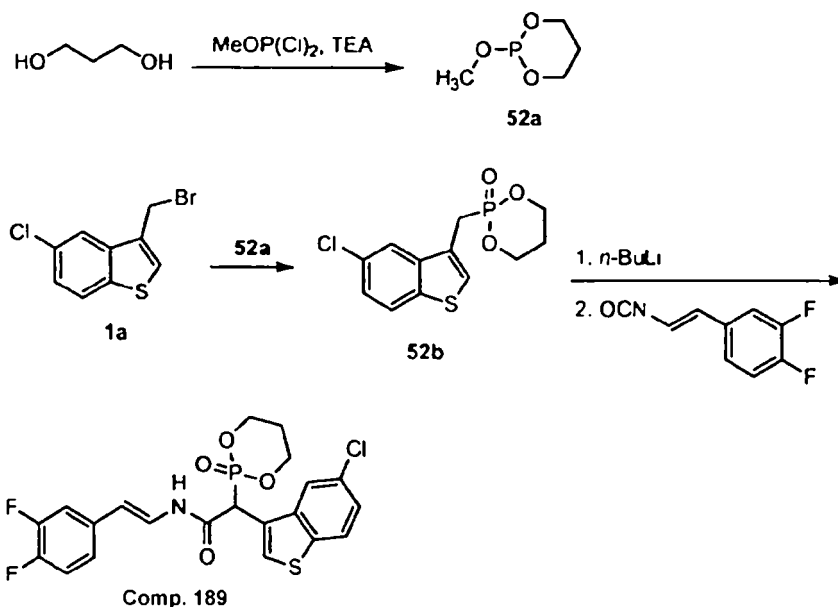
Los siguientes compuestos pueden prepararse por los expertos en la materia usando Ejemplo 11 seguido de Ejemplo 51, y variando los materiales de partida, reactivos y condiciones usadas: compuestos 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354 y 355.

Ejemplo 52

*2-Óxido de (E)-2-((5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil)-1,3,2-dioxafosforinano, Comp. 189*

Una solución del Compuesto 1a (1,75 g, 6,69 mmol) y el Compuesto 52a (preparado de acuerdo con JACS 1969, 91 (24), 6838-6841; 1,36 g, 10,04 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; acetona al 0-30%/heptano) para proporcionar 1,0 g del Compuesto 52b en forma de un aceite viscoso: HPLC: 3,03 min; MS (ES) m/z 303 (MH⁺).

A partir del Compuesto 52b (0,51 g, 1,69 mmol) se prepararon 0,28 g del Compuesto 189 mediante el procedimiento del Ejemplo 1: HPLC: 3,96 min; MS (ES) m/z 484 (MH⁺).



Los siguientes compuestos pueden prepararse por los expertos en la materia usando Ejemplo 52 y variando los materiales de partida, reactivos y condiciones usadas: compuestos 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346 y 347.

Ejemplos biológicos experimentales

La utilidad de los compuestos de la presente invención como un inhibidor de serina proteasa y, particularmente, como un inhibidor de quimasa útil para el tratamiento de trastornos inflamatorios o mediados por serina proteasas, puede determinarse de acuerdo con los procedimientos descritos en este documento.

ES 2 357 013 T3

Ejemplo 1

Ensayos de hidrólisis catalizados por enzimas

5 Utilizando espectrofotometría, se midieron las velocidades de hidrólisis catalizadas por enzimas, usando quimasa
 dérmica humana (Cortex Biochem), un sustrato cromógeno (Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNa) (Bachem) en tampón acuoso
 (Tris 450 mM, NaCl 1800 mM, pH 8,0), y un lector de microplaca (Molecular Devices). Se realizaron experimentos
 del valor de CI_{50} fijando concentraciones de la enzima y del sustrato (enzima 10 nM, sustrato 0,7 mM) y variando la
 10 concentración del inhibidor. Los cambios de absorbancia a 405 nM se controlaron usando el programa informático
 Softmax (Molecular Devices), después de la adición de la enzima, con y sin inhibidor presente a 37°C durante 30
 minutos. El porcentaje de inhibición se calculó comparando las pendientes de reacción iniciales, de las muestras sin
 inhibidor, con aquellas con inhibidor. Los valores de CI_{50} se determinaron usando un modelo logístico ajustado de
 cuatro parámetros. El termino “NT” (not tested) indica un compuesto que no se ensayó.

15 La tabla VI resume los resultados del ensayo para la inhibición de quimasa por los compuestos de la presente
 invención:

TABLA VI

20

Compuesto	CI_{50} (μ M) Quimasa	N	Compuesto	CI_{50} (μ M) Quimasa	N
1	0,010±0	2	Ejemplo comparativo 84	1,750±0,285	2
2	0,011±0	2	85	1,800±1,200	2
3	0,013±0,007	2	86	1,900±0,400	2
4	0,016±0,005	2	87	2,036	1
5	0,019±0,005	2	Ejemplo comparativo 88	2,040±0,190	3
6	0,020±0	2	89	2,100±0,200	2
7	0,021±0,004	2	90	2,153	1
8	0,021±0,010	4	91	2,320	1
9	0,029±0,009	2	92	2,400	1
10	0,029±0,010	3	93	2,703	1
11	0,037±0,010	2	94	2,755	1
12	0,038±0,013	6	95	2,800	1
13	0,040±0,020	3	96	2,800	1
14	0,050±0,010	2	97	2,882±0,899	2
15	0,052±0,015	3	98	2,900	1
16	0,055±0,005	2	99	2,963±1,180	2
17	0,058±0,012	7	100	3,001±1,431	3
18	0,060±0,020	3	101	3,115	1
19	0,066±0,010	6	102	3,450	1
20	0,080±0,004	2	103	3,627	1
21	0,080±0,020	2	104	3,879±2,414	3

65

ES 2 357 013 T3

Compuesto	Cl ₅₀ (μM) Quimasa	N	Compuesto	Cl ₅₀ (μM) Quimasa	N
22	0,090±0,028	4	105	4,100	1
23	0,100±0,030	3	106	4,300	1
24	0,100±0,033	3	107	4,300±0,030	2
25	0,109±0,030	3	108	4,338	1
26	0,120±0,030	4	109	4,400	1
27	0,130±0,020	2	110	4,451	1
28	0,160±0,004	2	111	4,617	1
29	0,166±0,012	2	112	4,735±1,655	5
30	0,170±0,010	2	113	4,803±1,688	2
31	0,190	1	114	4,899±1,339	2
n32	0,210±0,010	2	115	5,362	1
33	0,210±0,690	2	116	5,400	1
34	0,220±0,010	2	117	5,624±1,074	2
35	0,235±0,045	2	118	5,720±0,013	2
36	0,240±0,010	2	119	5,800	1
37	0,250±0,120	7	Ejemplo comparativo 120	5,860±1,080	5
38	0,284±0,108	2	121	5,900	1
39	0,310±0,040	2	122	5,944±1,688	2
40	0,320±0,140	2	123	6,600	1
41	0,330±0,020	2	124	6,70	1
42	0,340±0,130	4	125	6,700	1
43	0,350±0,070	2	126	7,000	1
44	0,350±0,220	2	127	7,000±1,100	2
45	0,371±0,110	2	128	7,300	1
46	0,388±0,116	2	129	7,400	1
47	0,410±0,100	2	130	7,436±3,734	2
48	0,421±0,151	2	131	7,681	1
49	0,430±0,090	2	132	7,900	1
50	0,430±0,150	4	133	8,083±3,153	4
51	0,460±0,060	2	134	8,110±4,753	2
52	0,480±0,180	2	Ejemplo comparativo	8,300	1

ES 2 357 013 T3

Compuesto	Cl ₅₀ (μM) Quimasa	N	Compuesto	Cl ₅₀ (μM) Quimasa	N
			135		
53	0,490±0,160	2	136	8,630±0,810	2
54	0,510±0,124	3	137	8,665	1
55	0,520±0,510	2	138	8,700	1
56	0,806±0,130	2	139	8,800	1
57	0,609	1	140	9,200±0,730	6
58	0,630±0,130	4	141	9,500	1
59	0,635	1	142	9,538±4,204	2
60	0,663	1	143	9,800	1
61	0,710	1	144	1,26±0,292	
62	0,820±0,500	3	145	0,035±0,02	2
63	0,830±0,180	4	146	0,11±0	2
64	0,830±0,080	2	147	1,44±0,48	2
65	0,840±0,190	3	148	0,23±0,04	2
66	0,868±0,130	6	149	0,043±0	2
67	0,920±0,250	4	150	0,091±0,02	2
68	0,920±0,530	2	151	0,40±0,12	2
69	0,930±0,950	2	152	0,13±0,03	2
70	0,930±0,070	2	153	0,06±0,01	2
71	1,000±0,300	5	154	0,036±0,05	2
72	1,300±0,610	2	155	0,34±0,04	2
73	1,352±0,168	3	156	0,036±0,01	2
74	1,390±0,554	2	157	11,0±1,2	2
75	1,400±0,600	3	158	6,0±1,9	2
76	1,430±0,451	2	159	3,0±0,19	2
77	1,480±0,450	2	160	0,065±0,02	2
78	1,500±0,430	2	161	0,0035±0	2
79	1,600	1	162	0,0090±0	2
80	1,650±0,680	2	163	0,017±0	2
81	1,700±0,210	6	164	0,10±0,02	2
82	1,700±0,410	2	165	0,078±0,03	2
83	1,723	1	166	0,0387±0,02	2

ES 2 357 013 T3

Compuesto	CI ₅₀ (μM) Quimasa	N	Compuesto	CI ₅₀ (μM) Quimasa	N
			167	0,017±0,04	2
			168	0,0059±0,01	2
			169	0,0042±0	2
			170	0,0031±0	2
			171	0,025±0,01	2
			172	0,41±0,02	2
			199	0,0018±0	2

Ejemplo 2

Efectos anti-asmáticos en un modelo de asma ovino

La eficacia del Compuesto 17, para el tratamiento del asma, se evaluó en un modelo validado de respuesta asmática inducida por el antígeno *Ascaris suum* en ovejas conscientes (Abraham, W.M., Pharmacology of allergen-induced early and late airway responses and antigen-induced airway hyperresponsiveness in allergic sheep, Pulmonary Pharmacology, 1989, 2, 33-40).

Protocolo Experimental

Se obtuvieron curvas de respuesta basales (BSL) para carbacol en aerosol a partir de respuestas de control históricas antes de la exposición al antígeno. Se obtuvieron valores basales de resistencia específica pulmonar (SR_L) y después se proporcionó a las ovejas una cantidad específica (mg) del compuesto del ensayo como un aerosol inhalado o como una dosis oral en un tiempo específico antes de la exposición al antígeno. Se obtuvieron mediciones de SR_L, después de la administración del fármaco, y a continuación las ovejas se expusieron al antígeno *Ascaris suum*. Las mediciones de SR_L se obtuvieron inmediatamente después de la exposición, a cada hora de 1-6 h después de la exposición y a la media hora desde 6 1/2-8 h después de la exposición. Se obtuvieron mediciones de SR_L 24 horas después de la exposición seguido de una exposición posterior de 24 horas con carbacol para medir la hiperreactividad de las vías respiratorias.

El Compuesto 17 se administro como un aerosol a 4,5 mg/dosis (aproximadamente 0,1 mg/kg/dosis, basándose en una oveja de 45 kg), dos veces al día (BID) durante tres días consecutivos, seguido de una dosis el día 4, 0,5 horas antes de la exposición al antígeno. La exposición al antígeno *Ascaris suum* se proporcionó en el punto temporal cero.

El Compuesto 17 se administró como una solución oral a 15 mg/kg/dosis, dos veces al día (BID) durante tres días consecutivos, seguido de una dosis el día 4, 2 horas antes de la exposición al antígeno. La exposición al antígeno *Ascaris suum* se proporcionó en el punto temporal cero.

La Figura 1 muestra que, después de la administración por aerosol, la respuesta inicial de las vías respiratorias (0-2 h después de la exposición al antígeno) se mantuvo sin cambios y que la respuesta final de las vías respiratorias (6-8 h después de la exposición al antígeno) estaba completamente obstruida (n=2 ovejas/grupo).

La Figura 2 muestra que la hiperreactividad retardada de las vías respiratorias, medida 24 horas después de la exposición al antígeno, como se mide usando exposición a carbacol, también se obstruyó completamente por el compuesto después de la administración por aerosol.

La Figura 3 muestra que después de la administración oral la respuesta inicial de las vías respiratorias (0-2 h después de la exposición al antígeno) se mantuvo sin cambios y que la respuesta final de las vías respiratorias (6-8 h después de la exposición al antígeno) estaba completamente obstruida (n=2 ovejas/grupo).

La Figura 4 muestra que la hiperreactividad retardada de las vías respiratorias, medida 24 h después de la exposición al antígeno, como se mide usando exposición a carbacol, también se obstruyó completamente por el compuesto después de la administración oral.

ES 2 357 013 T3

Ejemplo 3

Ensayo farmacocinético para evaluar el potencial de absorción oral

5 *Procedimiento General*

Ratas macho Sprague Dawley, con un peso de 250-300 g, se mantuvieron en ayuno durante una noche, después se les administró un compuesto, por sonda gástrica, a un nivel de 15 mg/kg. Los compuestos se formularon en hidroxibeta-ciclo dextrano al 20%.

10 Mediante punción seno orbital, se extrajeron muestras de sangre (0,5 ml) en tubos de litio heparinizados, 0,5, 1,0 y 2,0 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2000 rpm durante ~ 3 min para eliminar las células, después se transfirieron aproximadamente 200 μ l de sobrenadante en plasma a un vial transparente, se congeló y después se colocó en hielo seco y se suministró a SFBC Analytical Lbs, para análisis.

15 Las muestras de plasma se prepararon de la siguiente manera. Para precipitar proteínas, a 100 μ l de plasma, se añadieron doscientos microlitros de acetonitrilo que contenía un patrón interno 1 μ M. Las muestras se centrifugaron a 5000 g durante 5 min y el sobrenadante se eliminó para análisis por LC-MS. Se añadieron doscientos microlitros de agua para ajustar la fuerza del disolvente de la muestra y evitar la máxima fragmentación. Se prepararon patrones de calibración añadiendo volúmenes apropiados de solución madre directamente en el plasma y se trataron de la misma manera que para recoger las muestras de plasma. Para la cuantificación, los patrones de calibración se prepararon en el intervalo de 0,1 a 10 μ M. El análisis LC-MS se realizó usando detección MRM (Control de Reacción Múltiple) de iones característicos para cada candidato farmacológico y patrón interno.

25

Datos PK (N=2)

30

Compuesto	C _{Max} (μ M) a las 2 h	Compuesto	C _{Max} (μ M) a las 2 h
173	0,1 \pm 0,02	183	0,1 \pm 0,01
174	0,56 \pm 0,36	184	0,1 \pm 0,05
175	0,2 \pm 0,03	185	2,1 \pm 0,23
176	0,3 \pm 0,04	186	20,1 \pm 3,5
177	2,0 \pm 1,1	187	21,4 \pm 11
178	4,1 \pm 0,28	188	0,1 \pm 0,05
179	< 0,1 \pm 0,0	189	21,1 \pm 2,3
180	< 0,1 \pm 0,0	190	2,3 \pm 0,55
181	0,2 \pm 0,5 (C _{Max} a los 30min)	191	19 (N=1)
182	11,8 \pm 3,26		

50

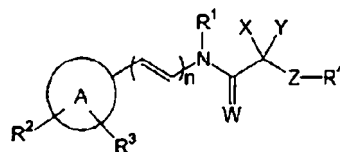
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo condensado con benzo, ciclopropilo cuando n es 0 y uno de R^2 o R^3 es fenilo, y cicloalquilo condensado con benzo, y el anillo A está opcionalmente sustituido con R^2 y R^3 ;

R^2 es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , metoxi, alcoxi C_{2-6} , alquiltio C_{1-6} , $-OCF_3$, NH_2 , $-N$ Halquilo (C_{1-6}), $-N$ dialquilo (C_{1-6}), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo y nitro; además, R^2 es opcionalmente oxo cuando el anillo A es heteroarilo o heteroarilo condensado con benzo; y, en el que cualquier sustituyente de R^2 que contiene arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquiltio C_{1-6} , $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_{1-6}), $-N$ dialquilo (C_{1-6}), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo y nitro;

y, en el que cualquiera de los sustituyentes anteriores de R^2 que contienen alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-NR^{11}R^{12}$, arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxilo; en el que R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} o $-NR^{15}R^{16}$; o arilo;

R^{15} y R^{16} son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo, y dichos R^{15} y R^{16} se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

R^3 es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , $-OCF_3$, $-OCH_2$ alqueno (C_{2-6}), $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_{1-6}), $-N$ dialquilo (C_{1-6}), $-NHC(=O)Cy$, $-N$ (alquilo C_{1-6}) $C(=O)Cy$, $-(NC(=O))_2NH_2$, $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} , $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6})cicloalquilo, $-C(=O)NH$ Cy, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6})Cy, $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)O$ arilo, $-C(=O)O$ heteroarilo, $-CO_2H$, ureido, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heteroariloxi y ariloxi;

donde cualquiera de los sustituyentes de R^3 anteriores que contienen alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ (cicloalquilo), $-N$ (alquilo C_{1-6})(cicloalquilo), $-NHCy$, $-N$ (alquilo C_{1-6})Cy, arilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} y $-C(=O)Cy$;

en los que dichos R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo, en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) o $-N$ dialquilo (C_{1-6}); y R^{17} y R^{18} , R^{19} y R^{20} , R^{21} y R^{22} , R^{23} y R^{24} , y R^{25} y R^{26} se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

Cy es un heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}C(=O)$ alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}C(=O)$ alcoxi C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}C(=O)$ arilo, $-C(=O)$ alquilo (C_{1-6}), $-C(=O)$ alcoxi (C_{1-6}), $-C(=O)$ arilo, $-SO_2$ arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; donde la porción de arilo de cualquier sustituyente de Cy que contiene arilo está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y $-N$ dialquilo (C_{1-6}); y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno, o uno a tres sustituyentes oxo; y el heterociclilo está opcionalmente espiro-condensado para dar dicho Cy;

y donde los sustituyentes de R^3 , alqueno C_{1-6} y alquino C_{1-6} , están opcionalmente sustituidos con arilo o $-C(=O)NR^{27}R^{28}$; donde dichos R^{27} y R^{28} son independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente

ES 2 357 013 T3

sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o -Ndialquilo (C₁₋₆); o arilo; y R²⁷ y R²⁸ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros; donde los sustituyentes de R³, arilo, heteroarilo y cicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁴;

donde R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo, o nitro;

y uno cualquiera de los sustituyentes de R¹⁴ anteriores que contienen alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre -NR²⁹R³⁰, arilo, heteroarilo, uno a tres átomos de halógeno o hidroxilo; donde R²⁹ y R³⁰ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o -Ndialquilo (C₁₋₆); o arilo; y R²⁹ y R³⁰ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

n es 0 ó 1;

W es O o S;

X es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en SO₃H y P(=O)OR⁵R⁶;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), 1,3-dioxolan-2-ilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres halógenos o hidroxilo; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -dialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo o nitro; como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros;

con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₆ sustituido con dialquilamino (C₁₋₆)-carbonilo cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilcarboniltio C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, heteroarilo, arilo e hidroxilo; donde alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ y alqueno C₂₋₈ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres átomos de halógeno e hidroxilo; y cuando R⁶ es alquilo C₁₋₈, dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos adicionales de halógeno, de forma que uno a tres átomos de halógeno son opcionalmente cloro y uno a siete de los átomos de halógeno son opcionalmente flúor;

donde los sustituyentes heteroarilo y arilo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo y nitro;

Z es un sistema de anillos policíclico de siete a quince miembros seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo condensado con benzo, o cicloalquilo condensado con benzo, opcionalmente sustituido con R⁴;

R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), arilalqueno (C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arilo, -CO₂H, oxo y ciano; donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con -NR³³R³⁴, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, uno a tres átomos de halógeno o hidroxilo; y cada arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, uno a tres átomos de halógeno, hidroxilo y nitro;

donde dichos R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), o -Ndialquilo (C₁₋₆); y R³¹ con R³², y R³³ con R³⁴ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 357 013 T3

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

5



10 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heterociclilo condensado con benzo, opcionalmente sustituido con R² y R³.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

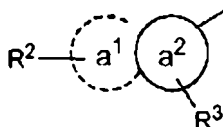
15



20

es un sistema de anillos bicíclico de la fórmula:

25



30 en el que la porción a¹ de dicho a¹a² está opcionalmente sustituido con R²; y la porción a² está opcionalmente sustituida con R³.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que a² es aromático.

35

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

40



45 se selecciona entre el grupo que consiste en naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo cuando n es igual a cero; y A se selecciona entre fenilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

50



55 se selecciona entre naftilo y benzotiazolilo cuando n es igual a cero; y A se selecciona entre fenilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

60 8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, metoxi, alcoxi C₂₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(dialquilo C₁₋₆), arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo y nitro; donde alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos, e hidroxilo.

65 9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, metoxi, alcoxi C₂₋₄, hidroxilo, halógeno y NH₂.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es alquilo C₁₋₄, halógeno o -NH₂.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -OCH₂alqueno (C₂₋₆), NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), -NHC(=O)Cy, -N(alquil C₁₋₆)C(=O)Cy, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N(alquil C₁₋₆)cicloalquilo, -C(=O)NHCy, -C(=O)N(alquil C₁₋₆)Cy, -C(=O)Cy, -OC(=O)NR¹⁹R²⁰,
 5 halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo y ariloxi; donde alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR²¹R²², -NHcicloalquilo, -N(alquil C₁₋₆)cicloalquilo, -NHCy, -N(alquil C₁₋₆)Cy, arilo, heteroarilo, halógeno, -C(=O)NR²³R²⁴, -OC(=O)NR²⁵R²⁶, -C(=O)alcoxi (C₁₋₄) y -C(=O)Cy; donde el alqueno está opcionalmente sustituido en un carbono terminal con arilo y -C(=O)NR²⁷R²⁸; y, donde el arilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados
 10 independientemente entre R¹⁴.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁹R²⁰, -NHC(=O)Cy, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N(alquil C₁₋₆)cicloalquilo, halógeno y arilo; en los que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con uno a tres átomos de flúor, -NH₂, NHCy, o -N(alquil C₁₋₄)Cy; y donde el arilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente R¹⁴.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre trifluorometilo; alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor; -NH₂; -NHC(=O)Cy o halógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es NHC(=O)Cy, y Cy es piperadinito; en el que dicho piperadinito está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄C(=O)alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄C(=O)alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄C(=O)arilo, -C(=O)alquilo (C₁₋₄), -C(=O)alcoxi (C₁₋₄), -C(=O)arilo, -SO₂arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en los que el arilo y la porción de arilo de los alquil C₁₋₄C(=O)arilo, -C(=O)arilo y -SO₂arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o -Ndialquilo (C₁₋₄); y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno o un sustituyente oxo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es trifluorometilo, uno o dos átomos de flúor, cloro, metoxi, trifluorometoxi o NH₂; además, cuando A es naftilo y n es igual a cero, R³ es (4-[[1-(naftalen-2-il-carbonil)-piperadinito-4-il-carbonil]-amino]naftalen-2-ilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y es P(=O)OR⁵R⁶.

18. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres halógenos o hidroxilo; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo o nitro; como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con alquilcarboniltio C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

19. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres halógenos, o hidroxilo; y arilo; como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 6-7 miembros;

55 y con la condición de que cuando R⁵ es alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o alquilcarboniltio C₁₋₆, y el sistema de anillo A es distinto de 3,4-difluoro-fenilo cuando n es 1 y Z-R⁴ 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltio C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 6 miembros;

65 y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con alquilcarboniltio C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

21. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, heteroarilo, arilo e hidroxilo; en los que alquilo, alcoxi y alqueno están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilto C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₆)-carbonilo e hidroxilo; y en los que heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

22. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₈, heteroarilo, arilo e hidroxilo; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre alcoxi C₁₋₃, arilo o hidroxilo; y el alcoxi está opcionalmente sustituido en un carbono terminal con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo C₁₋₆, y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y donde el heteroarilo y el arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

23. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxipropilo, fenetilo, benzo[1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo C₁₋₆, y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

24. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Z es arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico.

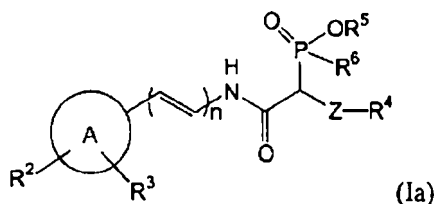
25. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo y benzotiazolona.

26. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Z es indolilo, benzotiofenilo o naftalenilo.

27. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁴ es de uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilalqueno (C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arilo, -CO₂H, oxo y ciano; donde el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en NR³³R³⁴, arilo, uno a tres átomos de halógeno e hidroxilo; donde el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, halógeno, hidroxilo y nitro.

28. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁴ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, fenilalqueno (C₂₋₆) y -C(=O)(2-(4-fenil-piperidin-1-carbonilo)).

29. Un compuesto de Fórmula (Ia)



en la que

n es 0 ó 1;



se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heterociclilo condensado con benzo, opcionalmente sustituido con R² y R³;

R² es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, metoxi, alcoxi C₂₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo y nitro; en los que el alquil C₁₋₆ y alcoxi C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxilo;

donde los sustituyente alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₂₋₆ de R² están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxilo; donde R¹¹ y R¹² son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo; en los que el sustituyente alquilo C₁₋₆ de R¹¹ o R¹² está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄ y -NR¹⁵R¹⁶;

ES 2 357 013 T3

donde dichos R¹⁵ y R¹⁶ son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo, y dichos R¹⁵ y R¹⁶ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

5 R³ es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -OCH₂alqueno (C₂₋₆), NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), -NHC(=O)Cy, -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)Cy, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)cicloalquilo, -C(=O)NHcy, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)Cy, -C(=O)Cy, -OC(=O)NR¹⁹R²⁰, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo y ariloxi; donde alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR²¹R²², -NHcicloalquilo, -N(alquilo C₁₋₆)cicloalquilo, -NHCy, -N(alquilo C₁₋₆)Cy, arilo, heteroarilo, halógeno, -C(=O)NR²³R²⁴, -OC(=O)NR²⁵R²⁶, -C(=O)alcoxi (C₁₋₄) y -C(=O)Cy; donde el alqueno está opcionalmente sustituido en un carbono terminal con arilo y -C(=O)NR²⁷R²⁸; y, en el que el arilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁴.

15 Cy es un heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆C(=O)alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆C(=O)alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆C(=O)arilo, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)alcoxi (C₁₋₆), -C(=O)arilo, -SO₂arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en los que el arilo y la porción de arilo de el alquilo C₁₋₆C(=O)arilo, -C(=O)arilo y -SO₂arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o -Ndialquilo (C₁₋₆); y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno o uno a tres sustituyentes oxo; y, donde el heterociclilo está opcionalmente espiro-condensado para dar dicho Cy;

25 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -Ndialquilo (C₁₋₆), alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆, alquilcarboniltilo C₁₋₆, alquilaminocarbonil (C₁₋₆), alquilaminocarbonil (C₁₋₆), uno a tres halógenos o hidroxilo; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo o nitro; como alternativa, cuando R⁵ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros;

30 y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilamino (C₁₋₆)-carbonilo cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilcarboniltilo C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

35 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₈, heteroarilo, arilo e hidroxilo; en los que el alquilo está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre alcoxi C₁₋₃, arilo o hidroxilo; y el alcoxi está opcionalmente sustituido en un carbono terminal con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarboniloxi C₁₋₆ y dialquilaminocarbonil (C₁₋₆); y donde el heteroarilo y el arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

45 Z es arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico; en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con el grupo R⁴; R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilalqueno (C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arilo, -CO₂H, oxo, y ciano; donde el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -NR³³R³⁴, arilo, uno a tres átomos de halógeno e hidroxilo; en los que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, halógeno, hidroxilo y nitro;

50 donde dichos R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), o -Ndialquilo (C₁₋₆); y R³¹ con R³², y R³³ con R³⁴ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30. El compuesto de la reivindicación 29 en el que



65 se selecciona entre el grupo que consiste en naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo cuando n es igual a cero; y A se selecciona entre fenilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

31. El compuesto de la reivindicación 29 en el que



se selecciona entre fenilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

32. El compuesto de la reivindicación 31 en el que R² es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, metoxi, alcoxi C₂₋₄, hidroxilo, halógeno y -NH₂.

33. El compuesto de la reivindicación 32 en el que R³ es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁹R²⁰, -NHC(=O)Cy, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N(alquil C₁₋₆)cicloalquilo, halógeno y arilo; en el que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con uno a tres átomos de flúor, -NH₂, -NHCy, o -N(alquil C₁₋₄)Cy; y en el que arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo independientemente seleccionado entre R¹⁴.

34. El compuesto de la reivindicación 33 en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilto C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 6 miembros;

y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilamino (C₁₋₆)-carbonil o cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con alquilcarbonilto C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

35. El compuesto de la reivindicación 34 en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxipropilo, fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo C₁₋₆, y dialquilamino (C₁₋₆)-carbonilo.

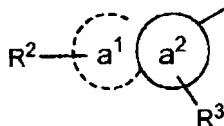
36. El compuesto de la reivindicación 35 en el que Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo y benzotiazolonilo.

37. El compuesto de la reivindicación 36 en el que R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, arilalquenilo (C₂₋₆), halógeno y -C(=O)Cy; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno o alcoxi C₁₋₄.

38. El compuesto de la reivindicación 29 en el que

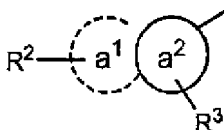


es un sistema de anillo de la fórmula:



en la que la porción de a¹ de dicho a¹a² está opcionalmente sustituida con R²; y la porción a² está opcionalmente sustituida con R³ y n es 0.

39. El compuesto de la reivindicación 38 en el que la porción a² es aromática y



se selecciona entre el grupo que consiste en naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo.

ES 2 357 013 T3

40. El compuesto de la reivindicación 39 en el que R² es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, metoxi, alcoxi C₂₋₄, hidroxilo, halógeno y -NH₂.

5 41. El compuesto de la reivindicación 40 en el que R³ es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁹R²⁰, -NHC(=O)Cy, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N(alquil C₁₋₆)cicloalquilo, halógeno y arilo; en el que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con uno a tres átomos de flúor, -NH₂, NHCy, o -N(alquil C₁₋₄)Cy; y en el que arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente R¹⁴.

10 42. El compuesto de la reivindicación 41 en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonililo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), o dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y como alternativa, cuando R⁶ es alcoxi C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico de 6 miembros;

15 con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) en el que el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y con la condición de que R⁵ es distinto de alquilo C₁₋₃ sustituido con alquilcarbonililo C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃ y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

20 43. El compuesto de la reivindicación 42 en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxipropilo, fenetilo, benzo[1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo C₁₋₆, y dialquilamino (C₁₋₆)-carbonilo.

25 44. El compuesto de la reivindicación 43 en el que Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo y benzotiazolona.

30 45. El compuesto de la reivindicación 44 en el que R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilalqueno (C₂₋₆), halógeno y -C(=O)Cy; donde el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno o alcoxi C₁₋₄.

46. El compuesto de la reivindicación 29 en el que R¹, el anillo A, R², R³, R⁵, R⁶, Z y R⁴ se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste en

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40


45


50

55

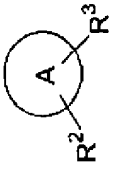
60


65


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
4-fluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Me-benzotiofen-2-ilo
3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
4-[[1-(naftalen-2-ilcarbonil)-piperadin-4-ilcarbonil]-amino]naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-F-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-F-N-metil-indol-3-ilo
4-amino-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Br-N-metil-indol-3-ilo
fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-trifluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
4-fluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-metil-indol-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Br-benzotiofen-3-ilo
4-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-3-ilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-3-fenil-alilpindol-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	CH ₂ CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₂ CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
benzotiazol-6-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	3-metoksi-propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

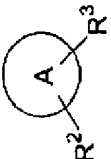
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(4-(4-metoxifenil)-piperidin-1-icarbonil)-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	fenetilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
fenilo	H	OH	1	0	naftalen-1-ilo
4-metoksi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	3-(Benzo [1,3]dioxol-5-il)-propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftialen-2-ilo	H	3-(naftiln-il)propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(4-(Benciloxicarbonil)-piperazin-1-icarbonil)-benzotiofen-3-ilo
4-metil-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
naftalen-2-ilo	H	3-(4-hidroksifenil)propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-((N-Benzoil-piperidin-4-ilamino)metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	S	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3-[(4-fenil-ciclohex-3-enil)-N-metil-aminocarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-((4-F-fenil)-piperidin-1-ilcarbonil)benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	(3-fenil)propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-dimetoksi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	(4-fenil)butilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	6-Cl-N-metil-indol-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	3-(4-metoxifenil)propilo	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-[4-(3-Fenetil)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
benzotiofen-5-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-carboxi-N-Metil-indol-3-ilo
quinolin-3-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	7-Cl-N-metil-indol-3-ilo
benzo[b]tiofen-6-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo


		R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
5						
10						
15						
20	3-[4-(6-Cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-il)-piperidin-1-ilcarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
25	4-bifenilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
30	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-ciclopropil metil-indol-3-ilo
35	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	4-Cl-N-metil-indol-3-ilo
40	benzotiofen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
45	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-ciano-N-metil-indol-3-ilo
50	4-hidroxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
55	(6-Br)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
60	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	Indol-3-ilo
65	2-Amino-benzotiazol-5-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-(Ciclohexilamino) metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Ph-benzotiofen-3-ilo
	3-(N-bencilaminocarboniloximetil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
	3-(piridin-4-il-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo

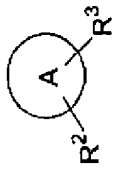
	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-metoksi-N-metil-indol-3-ilo
3-(metoxicarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	6-Br-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-isopropil-indol-3-ilo
4-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
quinolin-6-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
4-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-fenil-indol-3-ilo
(4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
Indanilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ilo
((3-fenil)pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naphdialen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	Ph	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
((3-Metil)-ciclohexilamino)metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3-(ciclopentil-N-metilamino-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-((5-metoxicarbonil)aminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(fenil-aminocarboniloksi)-metil-naftalen-2-il	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(N-fenil-carbamoiloksi)-naftalen-2-il	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
quinolin-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(4-fenoksi-fenil)-aminocarboniloximetil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-(4-F-fenil)-N-metil-indol-3-il
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	4-Br-benzotiofen-3-ilo
3-[(4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il-carbonil)]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(4-fenil)-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo

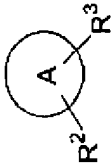
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3-((naftalen-2-ilcarbonil)-piperidin-4-ilmetilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-((3-Benzenesulfonil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(N-[3-(4-Oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(naftalen-2-ilaminocarboniloxi-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
2-fluorenilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(Bencilaminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
(3-OH)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(N-Bencil-3-acrilamida)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-((5-Fenil)-pentilamino)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(N-Bencil-N-metil-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-[(5H-Dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-propil]-metil-amino-metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3-(4-(Benzotiazol-2-il-piperidin-1-ilcarbonil))-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
1-(2-Oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-([2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-N-metilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	1-Me-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
3-((4-OH-ciclohexilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-carboxi-benzotiofen-3-ilo
3-(Bencilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(3-Fenil-aliloksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(Benciloksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(metoxicarbonil-metoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(Ciclopentilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-(Fenetil-metilaminometil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	0	2-(bencilaminocarbonil)-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	N-fenil-indol-4-ilo
Indol-5-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(3-Fenil-propilcarbamoil)-metoksi-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(2-fenil-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-amino-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-((5-hidrokipentilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
1-(metoxicarbonil-metoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
benzo[1,3]dioxolilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
isoquinolin-3-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-fenoksi-fenilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(isopropiloxicarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3-{[1-(naftalen-2-ilcarbonil)-piperidin-4-ilcarbonil]-amino}-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
3-(benzi)metilaminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	0	6-(4-butilfenil)-benzotiofen-3-ilo
trans-2-fenilcicloprop-1-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metoksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
benzofuran-2-ilo	H	CH ₃	0	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metilcarboniloksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-idroksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-2-ilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-amino-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometoksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-metoksi-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metil-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,6-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
4-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-ureido-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ -fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-amino-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
fenilo	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-		1	O	naftalen-1-ilo
fenilo	3-metoxi-prop-1-ilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
fenilo	3-metoksi-prop-1-ilo	3-metoksi-prop-1-il-oxi	1	O	naftalen-1-ilo
fenilo	2-(1,3-dioxolan-2-il)-et-1-ilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
fenilo	-CH ₂ CH ₂ GH ₂ O-		1	O	naftalen-1-ilo
fenilo	(2-dimetilamino)-et-1-ilo	2-dimetilamino-etoksi	1	O	naftalen-1-ilo
fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	O	naftalen-1-ilo
fenilo	-(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	-O(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	1	O	naftalen-1-ilo
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	(2-dimetilamino)-et-1-ilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	(2-amino)-et-1-ilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)metilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-2-ilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-metoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,6-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-bromo-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-nitro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-bromo-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
2,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dicloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-amino-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

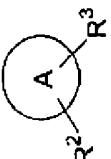
	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo


	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-2-ilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-metoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-nitro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

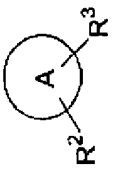
	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-amino-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-metoxi-fenil	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dibromo-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dibromo-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-ciano-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
2-ciano-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ C(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

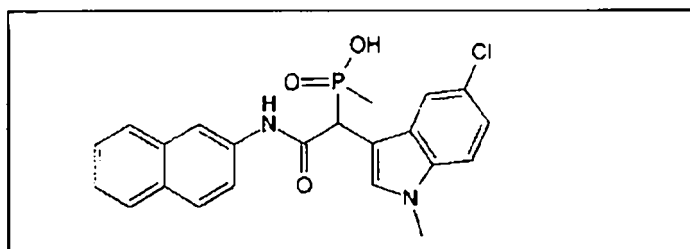
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	R ⁵	R ⁶	n	w	Z-R ⁴
4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
y					
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	0	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

ES 2 357 013 T3

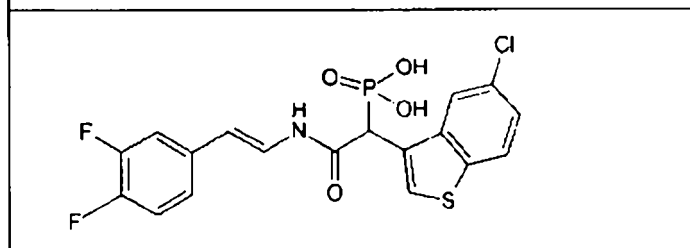
47. Los compuestos de la reivindicación 29 en la que los compuestos tienen una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste:

5



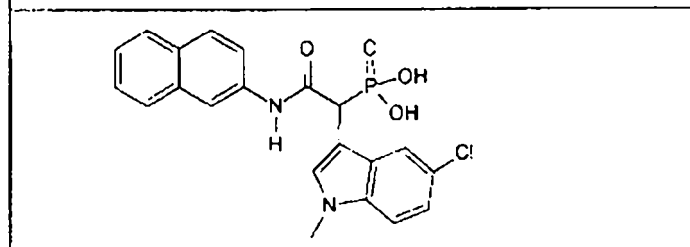
10

15



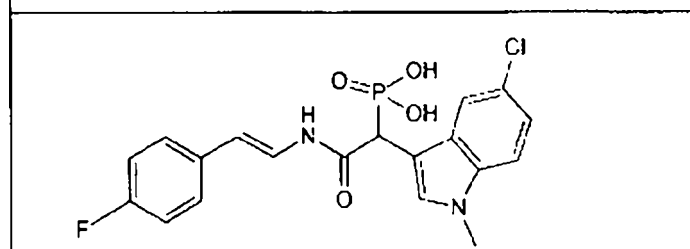
20

25



30

35



40

45

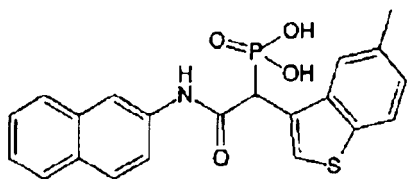
50

55

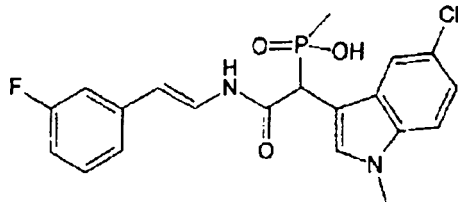
60

65

5

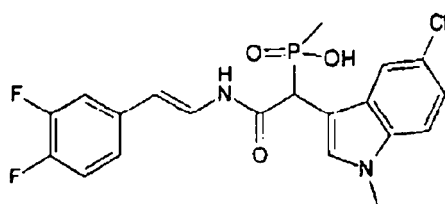


10



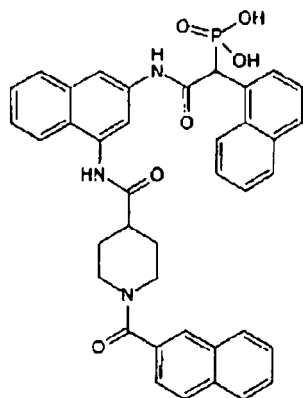
15

20



25

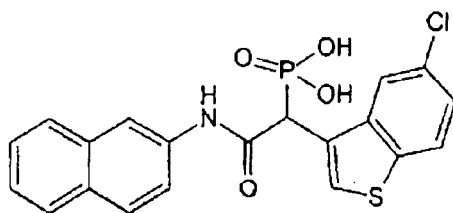
30



35

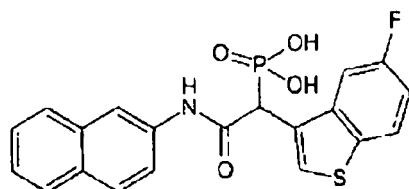
40

45



50

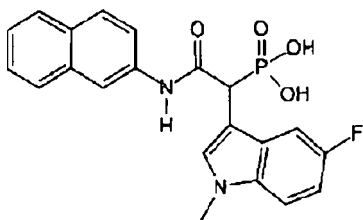
55



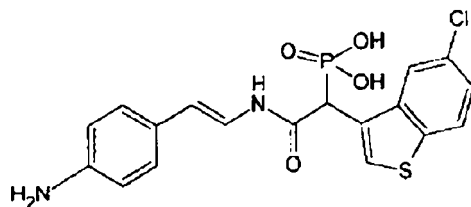
60

65

5

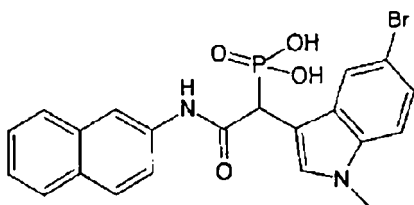


10



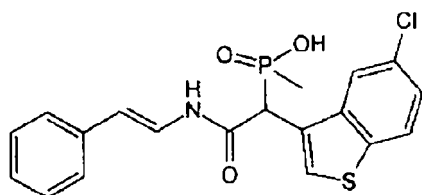
15

20



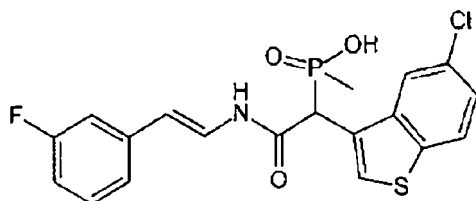
25

30



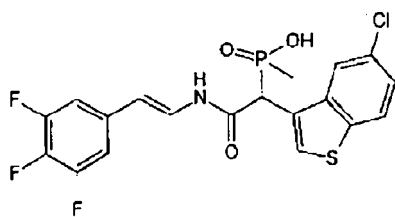
35

40



45

50

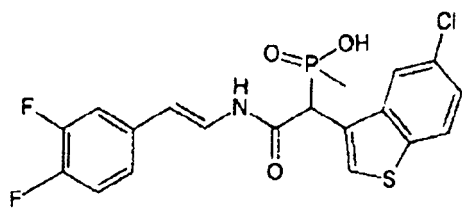


55

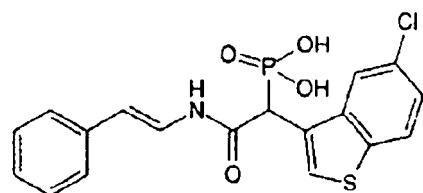
60

65

5

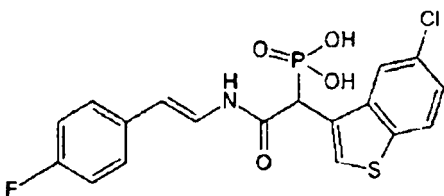


10



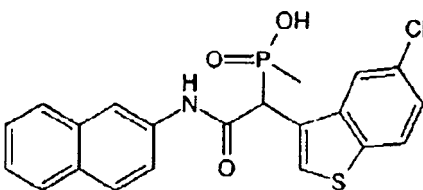
15

20



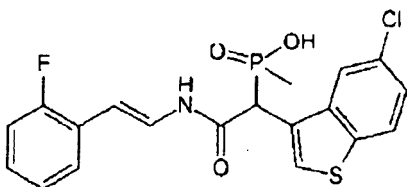
25

30



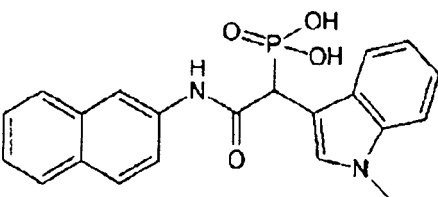
35

40



45

50

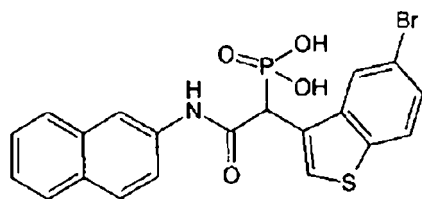


55

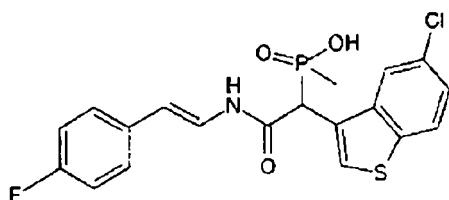
60

65

5

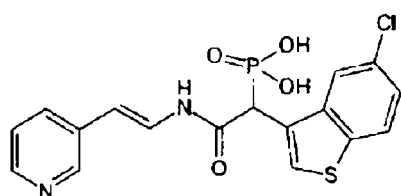


10



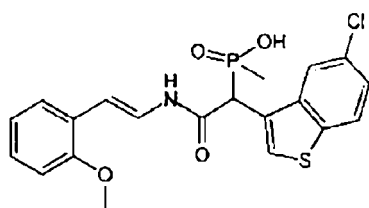
15

20



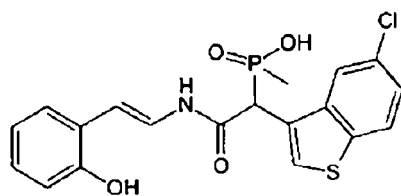
25

30



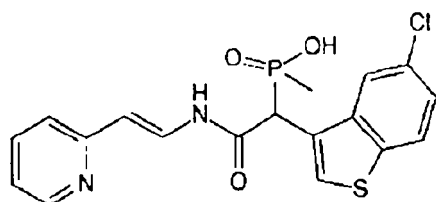
35

40



45

50

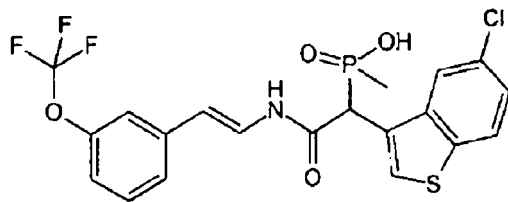


55

60

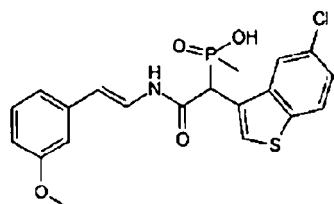
65

5



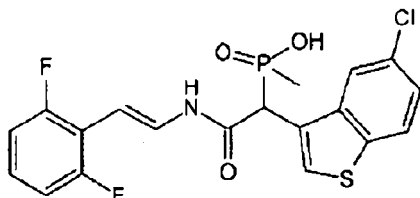
10

15



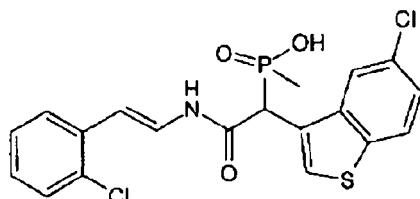
20

25



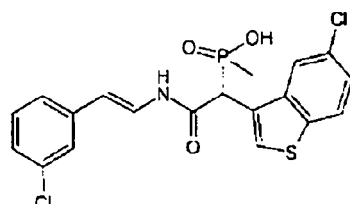
30

35



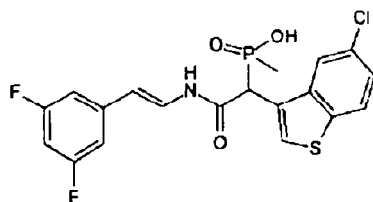
40

45



50

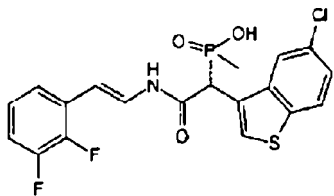
55



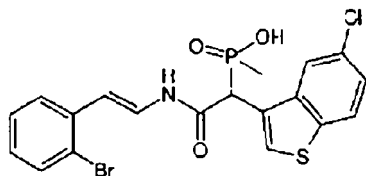
60

65

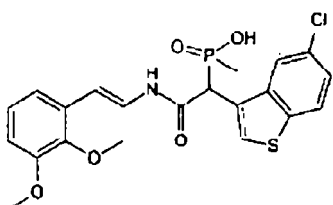
5



10

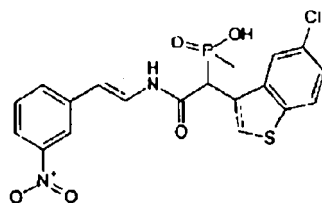


15



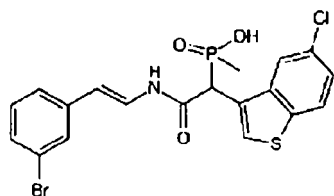
20

25



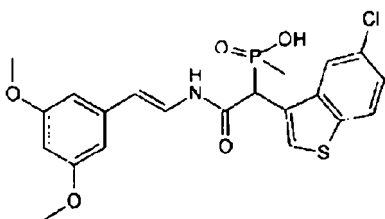
30

35



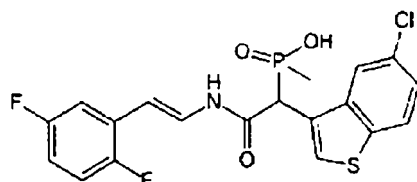
40

45



50

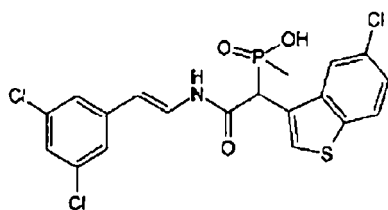
55



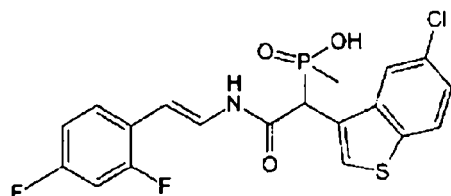
60

65

5

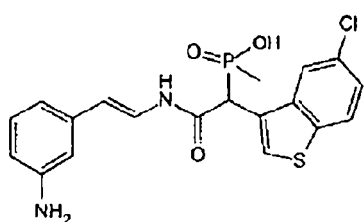


10



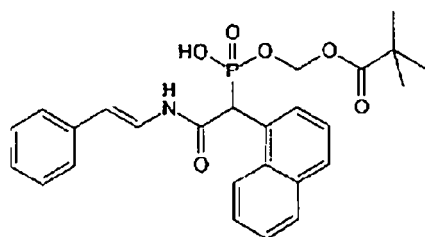
15

20



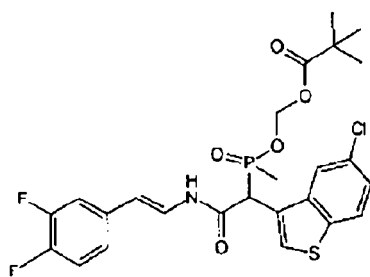
25

30



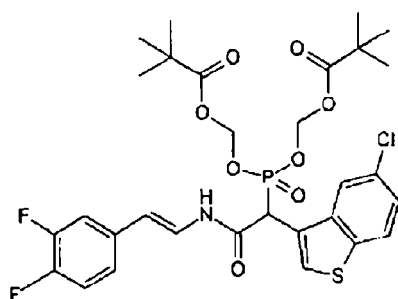
35

40



45

50

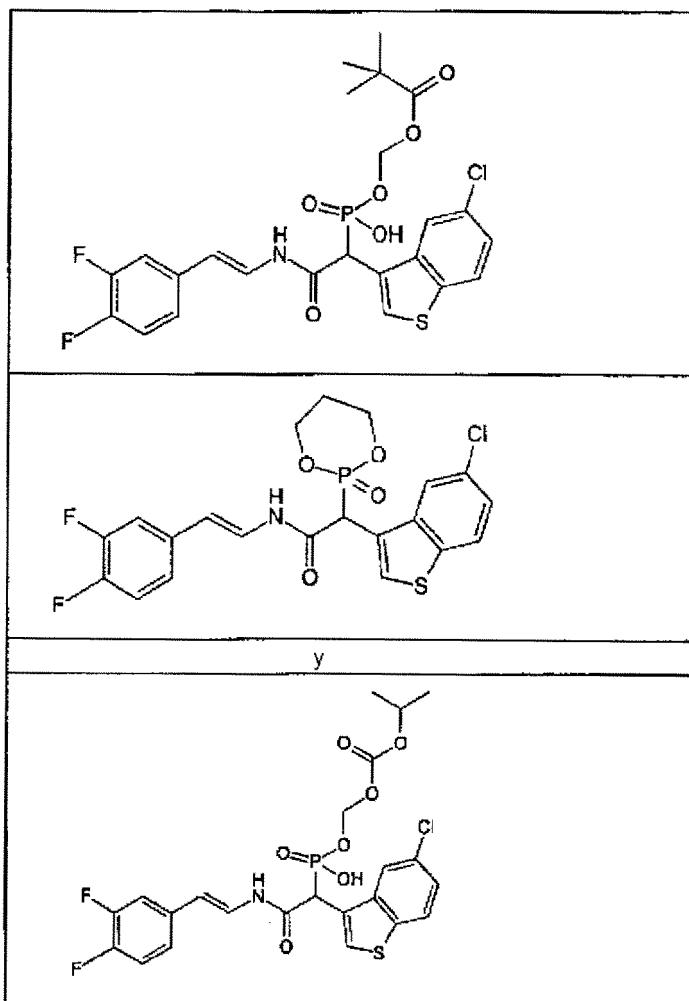


55

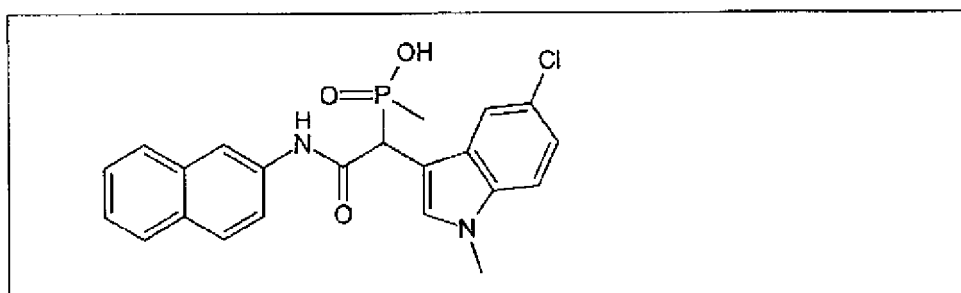
60

65

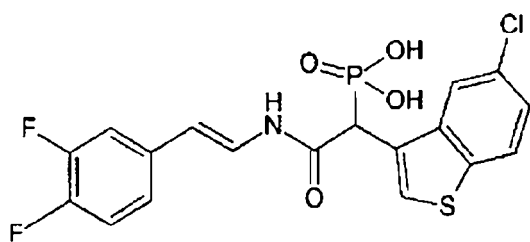
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



48. Los compuestos de la reivindicación 29 en la que los compuestos tienen una fórmula:

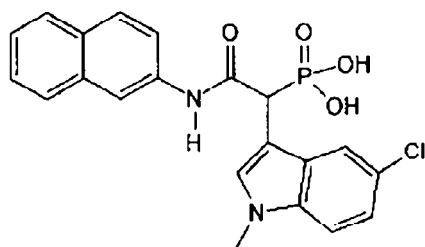


5



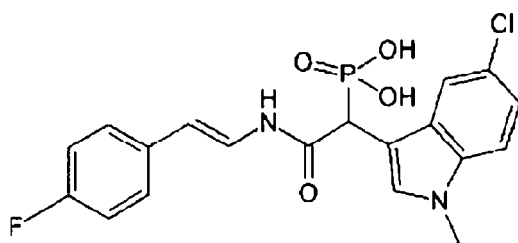
10

15



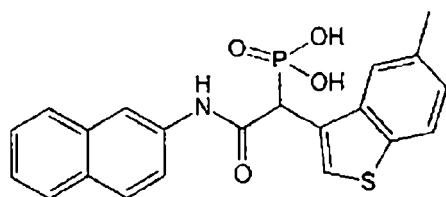
20

25



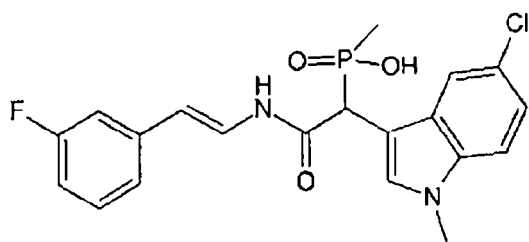
30

35



40

45



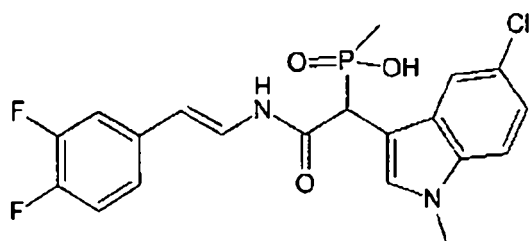
50

55

60

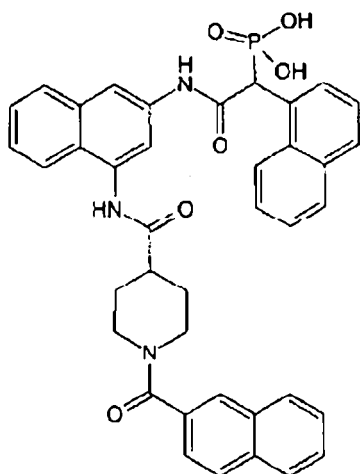
65

5



10

15

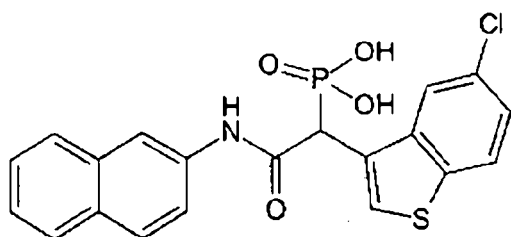


20

25

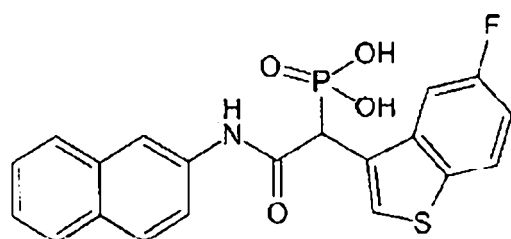
30

35



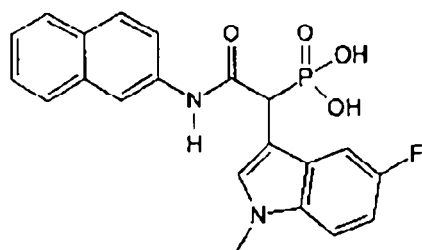
40

45



50

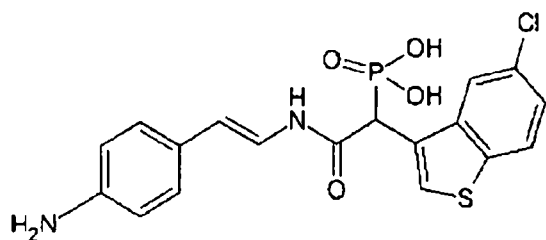
55



60

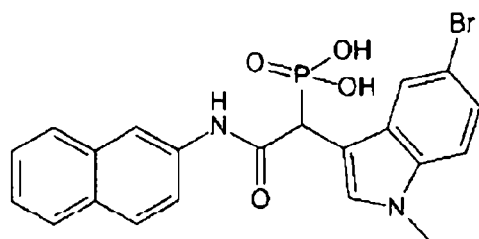
65

5



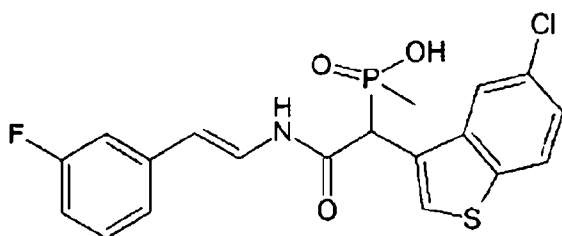
10

15



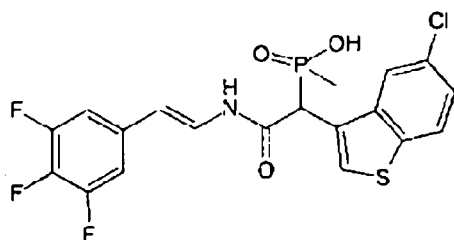
20

25



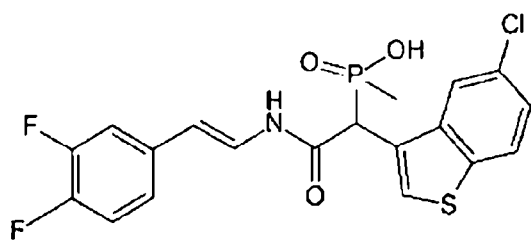
30

35



40

45



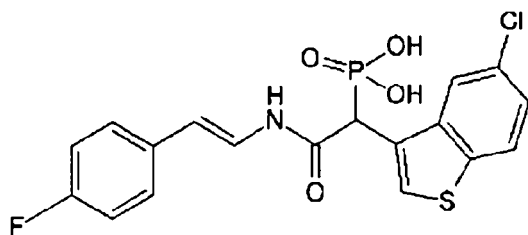
50

55

60

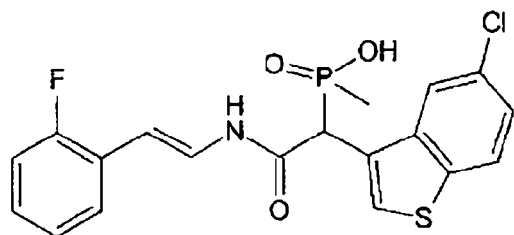
65

5



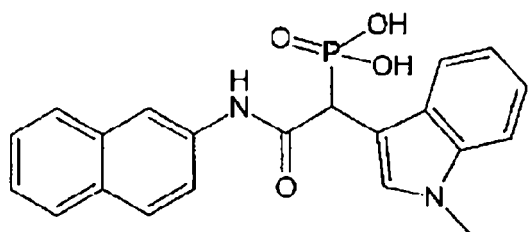
10

15



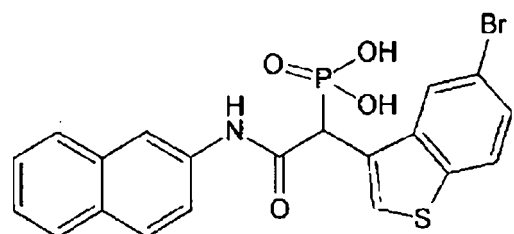
20

25



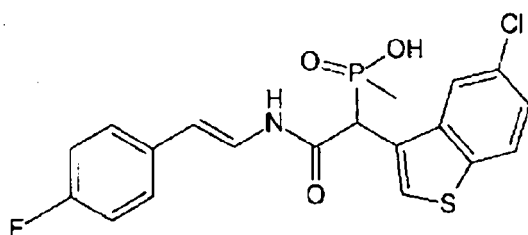
30

35



40

45



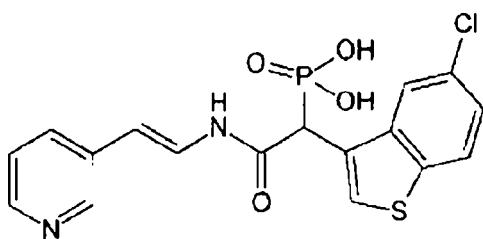
50

55

60

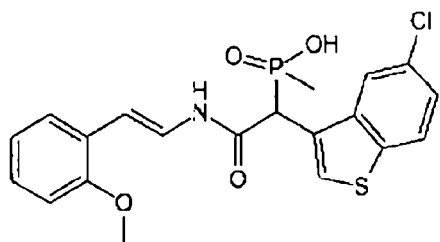
65

5



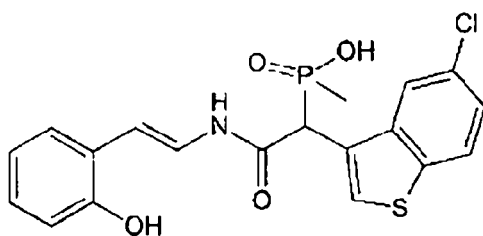
10

15



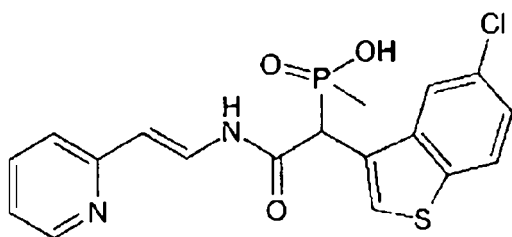
20

25



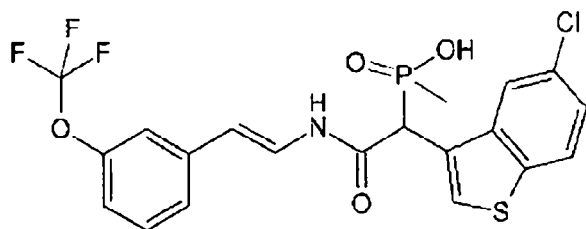
30

35



40

45



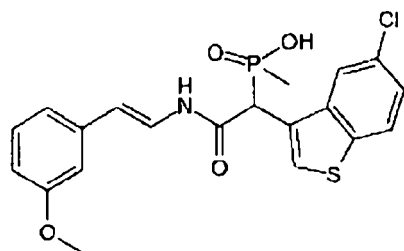
50

55

60

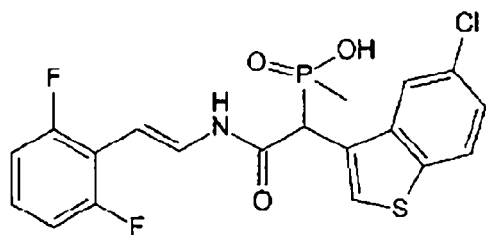
65

5



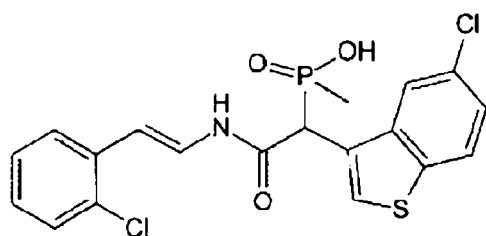
10

15



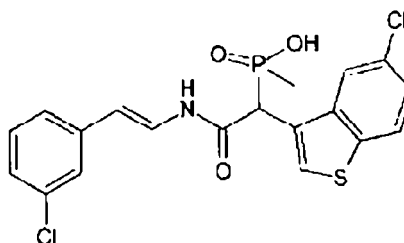
20

25



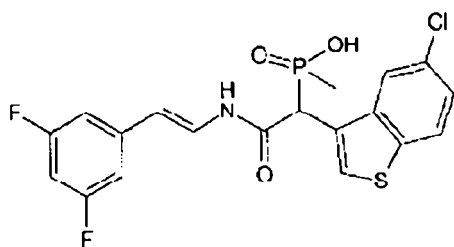
30

35



40

45



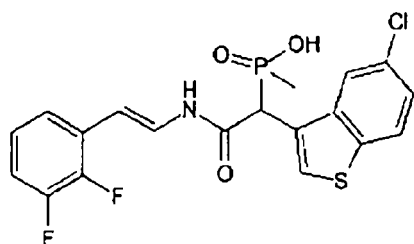
50

55

60

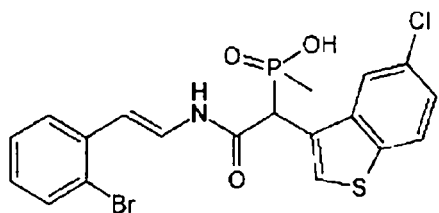
65

5



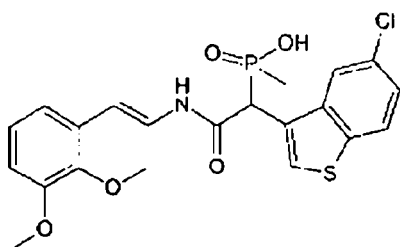
10

15



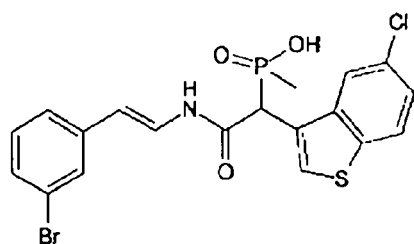
20

25



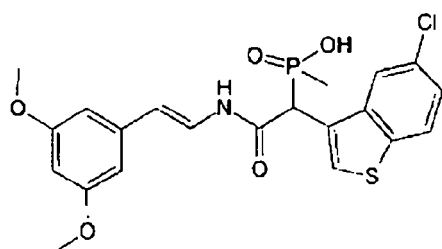
30

35



40

45



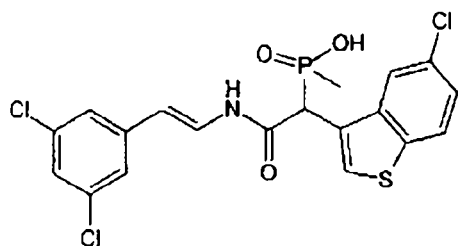
50

55

60

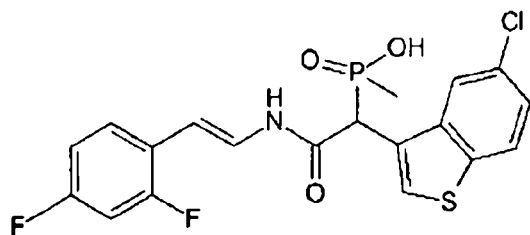
65

5



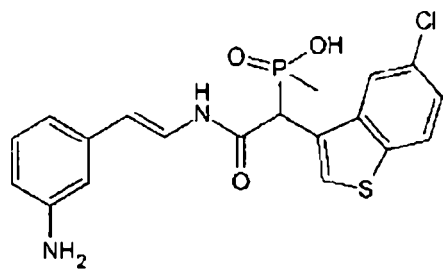
10

15



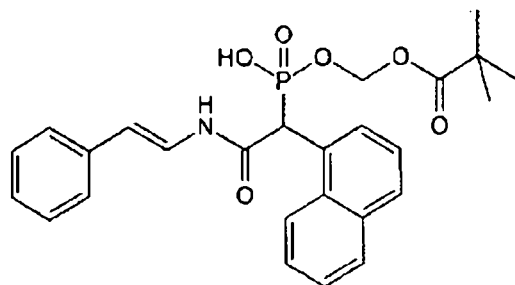
20

25



30

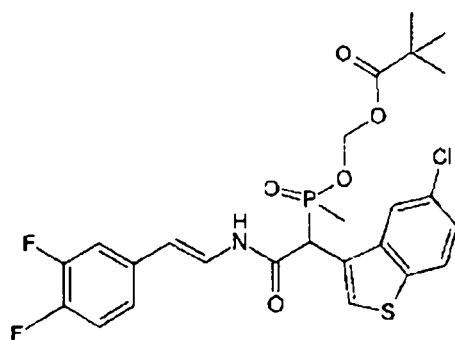
35



40

45

50



55

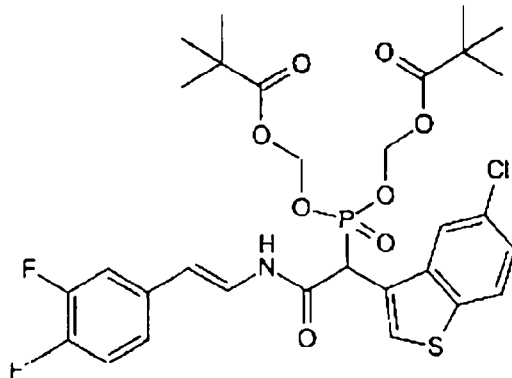
60

65

5

10

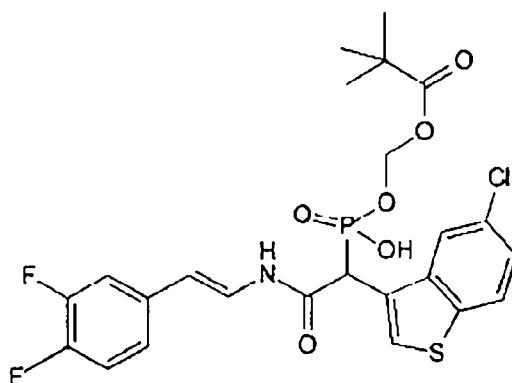
15



20

25

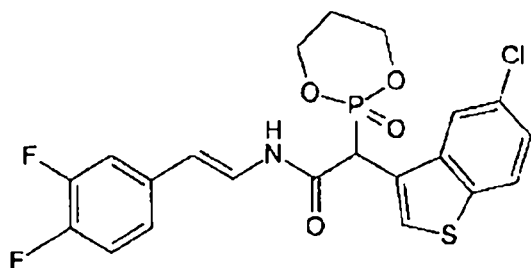
30



35

40

45



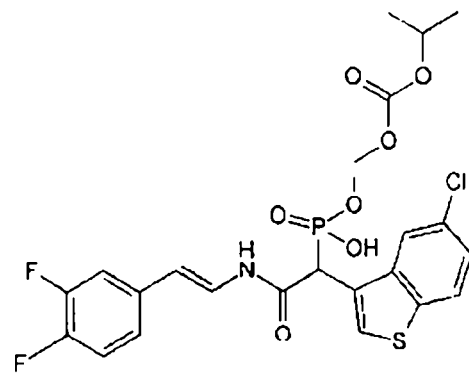
y

50

55

60

65



ES 2 357 013 T3

49. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50. Una composición fabricada mezclando el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

51. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-48 para su uso en terapia.

52. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-48 para la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar un trastorno mediado por quimasa seleccionado del grupo que consiste en rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, soriasis, artritis, lesión por reperfusión, isquemia, hipertensión, hipercardia, infarto de miocardio, lesión por insuficiencia cardiaca asociada con infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, arteriosclerosis, saroidosis, estenosis o restenosis vascular, (por ejemplo asociado con lesión vascular, angioplastia, endoprótesis vasculares o injertos vasculares), fibrosis pulmonar, fibrosis renal (por ejemplo asociada con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación de adhesiones posquirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides, artritis reumatoide, penfigoide vesicular y aterosclerosis.

53. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-48 para la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar un trastorno mediado por quimasa en el que el trastorno mediado por quimasa se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, enfisema pulmonar y lesión pulmonar aguda.

54. El uso de la reivindicación 52 en el que el trastorno mediado por quimasa es fibrosis pulmonar.

55. El uso de la reivindicación 52 en el que el compuesto se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día.

56. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 29 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

57. Una composición fabricada mezclando el compuesto de la reivindicación 29 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

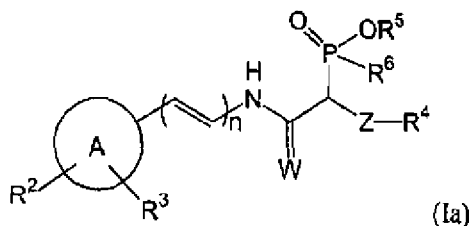
58. El uso de un compuesto de la reivindicación 29 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o mejora de un trastorno mediado por quimasa seleccionado del grupo que consiste en rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, soriasis, artritis, lesión por reperfusión, isquemia, hipertensión, hipercardia, infarto de miocardio, lesión por insuficiencia cardiaca asociada con infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, arteriosclerosis, saroidosis, estenosis o restenosis vascular (asociada, por ejemplo, con lesión vascular, angioplastia, endoprótesis vasculares o injertos vasculares), fibrosis pulmonar, fibrosis renal (asociada, por ejemplo, con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación de adhesiones posquirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides, artritis reumatoide, penfigoide vesicular y aterosclerosis.

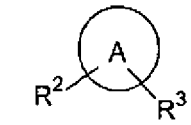
59. El uso de un compuesto de la reivindicación 29 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o mejora de un trastorno mediado por quimasa, en el que el trastorno mediado por quimasa se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, enfisema pulmonar y lesión pulmonar aguda.

60. El uso de la reivindicación 58, en el que el trastorno mediado por quimasa es fibrosis pulmonar.

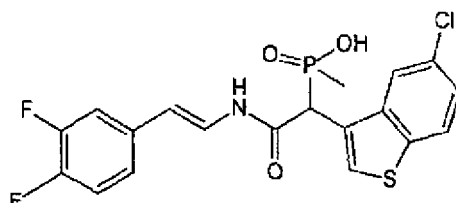
61. El uso de la reivindicación 58 en el que el compuesto se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día.

62. Un compuesto de Fórmula Ia seleccionado entre el grupo que consiste en:



COMP.		R ⁵	R ⁶	n	W	Z-R ⁴
2	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
17	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
170	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
187	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
191	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
207	3,5-dicloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
261	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
297	3,5-dicloro-fenilo	- CH ₂ OC(=O)isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

63. Un compuesto de la reivindicación 62 que es

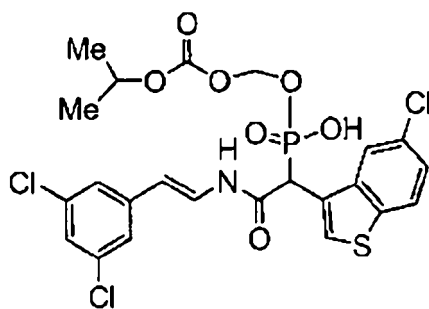


64. Un compuesto de la reivindicación 62 que es:

5

10

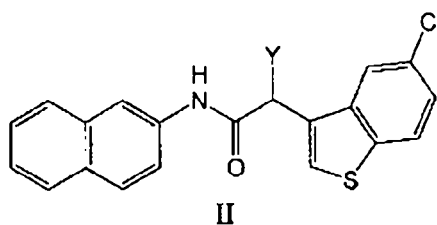
15



65. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula II

20

25



30

en la que Y es -SO₃H.

66. Un compuesto de la reivindicación 62 que es:

35

40

45

50

55

60

65

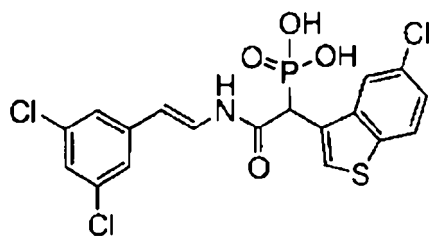


Fig. 1/4

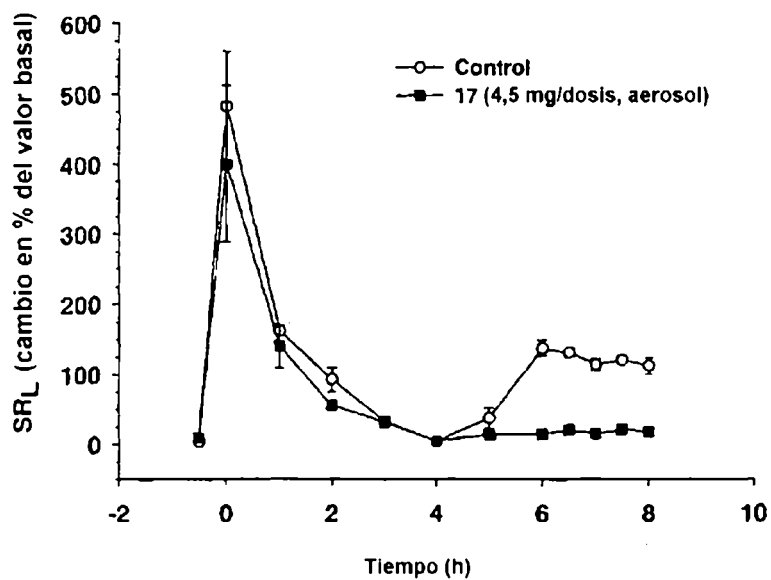


Fig. 2/4

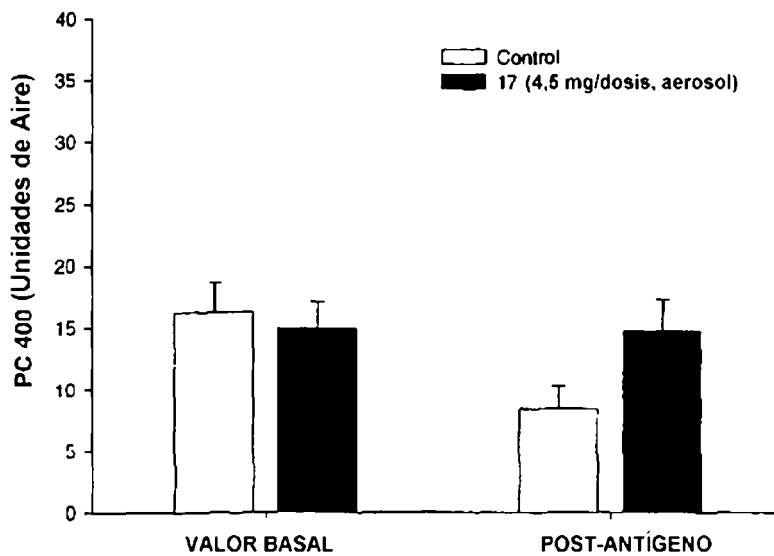


Fig. 3/4

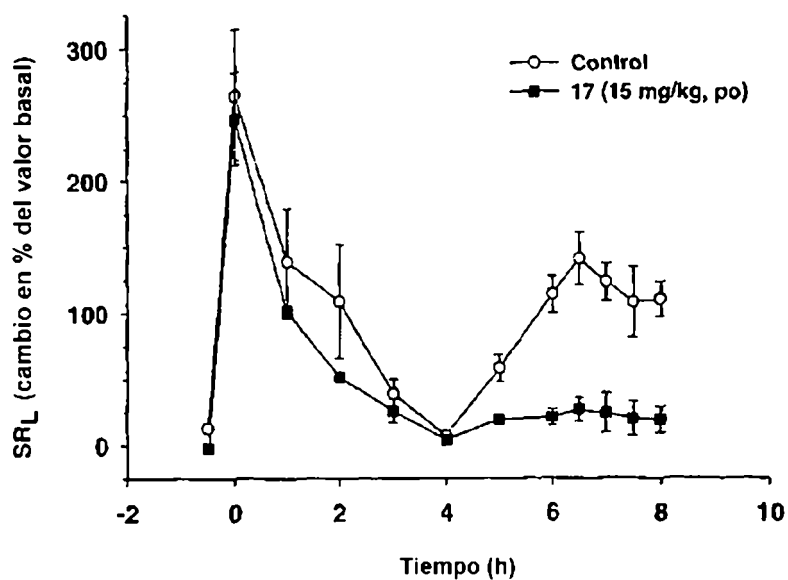


Fig. 4/4

