



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 179**

51 Int. Cl.:

C07D 231/50 (2006.01)	C07D 231/40 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 333/36 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05747470 .2**

96 Fecha de presentación : **11.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1751113**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Antagonistas de urea del receptor P2Y₁ útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas.**

30 Prioridad: **12.05.2004 US 570288 P**
28.03.2005 US 665817 P
10.05.2005 US 126915

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2010

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Chao, Hannguang J.;**
Tuerdi, Huji;
Herpin, Timothy;
Roberge, Jacques Yves;
Liu, Yalei;
Lawrence, R. Michael;
Rehfuss, Robert P.;
Clark, Charles G.;
Qiao, Jennifer X.;
Gungor, Timur;
Lam, Patrick Y.S.;
Wang, Tammy C.;
Ruel, Rejean;
L'Heureux, Alexandre L.;
Thibeault, Carl;
Bouthillier, Gilles y
Schnur, Dora M.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Antagonistas de urea del receptor P2Y₁ útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona piridil o fenilureas novedosas y análogos de las mismas que son inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ humano. La invención también proporciona diversas composiciones farmacéuticas de las mismas para uso en el tratamiento de enfermedades responsables de la modulación de la actividad del receptor P2Y₁.

10 **Antecedentes de la invención**

Los purinoreceptores se unen a y se activan por una variedad de purinas tanto ribosiladas (nucleótidos) como no ribosiladas (nucleósidos). Esta distinción se ha usado para clasificar estos receptores en dos amplios grupos: los receptores P1 (A1, A2a, A2b y A3), que se unen a y se activan por el nucleósido adenosina, y los receptores P2 que comprenden una segunda clase de receptores más diversa que se activan por una amplia variedad de nucleótidos que incluyen ATP, ADP, UTP y UDP. Los receptores P2 pueden subdividirse adicionalmente en dos tipos distintos de receptores; los receptores P2X ionotrópicos que participan en el flujo de cationes a través de membranas celulares en respuesta a ATP y la familia P2Y metabotrópica de receptores que son receptores acoplados a proteína G. En seres humanos, la familia P2Y de receptores se considera generalmente que está constituida por siete miembros relacionados lejanos; P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂ y P2Y₁₃ (Boeynaems, J. M. y col. Drug Development Research 2000, 52, 187-9). Además, algunos han considerado que un octavo receptor, P2Y₁₄, es un miembro de esta clase aunque no responda a nucleótidos ribosilados y se active por UDP-glucosa (Abbracchio, M. P. y col. Trends Pharmacol. Sci. 2003, 24, 52-5).

Varios estudios han sugerido que los moduladores de miembros específicos de la familia P2Y de receptores podrían tener posibilidades terapéuticas para el tratamiento de una variedad de trastornos (para la revisión véase Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9) que incluyen diabetes, cáncer, FQ y tratamiento isquemia-lesión por reperfusión (Abbracchio M.P., Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-475). Los receptores P2Y₁, casi ubicuos entre los órganos humanos (Jassens R; Communi D.; Piroton S. y col. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996, 221, 588-593) se han identificado en microglia (Norenberg W. y col.; Br. J. Pharmacol. 1994, 111, 942-950) y en astrocitos (Salter M.W. y Hicks J.L. J. Neurosci. 1995, 15, 2961-2971). El ATP extracelular activa microglia y/o astrocitos mediante receptores P2Y y conduce directamente a la liberación de mediadores inflamatorios. Se cree que la microglia y los astrocitos desempeñan una función en la progresión de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos inflamatorios del SNC tales como accidente cerebrovascular y esclerosis múltiple.

Dos miembros de la familia P2Y, P2Y₁ y P2Y₁₂, son de particular interés ya que ahora se ha mostrado que actúan de importantes receptores para el ADP en plaquetas (Jin, J. y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 8070). El ADP es un activador clave de plaquetas y se sabe que la activación de plaquetas desempeña una función fundamental en la formación de trombos en condiciones de alto estrés por cizalladura tales como los encontrados en la circulación arterial. Además, datos más recientes han sugerido que la activación de plaquetas también puede desempeñar una función en la mediación de la formación de trombos con bajo estrés por cizalladura tal como el encontrado en la circulación venosa. El ADP activa las plaquetas interaccionando simultáneamente tanto con P2Y₁ como con P2Y₁₂ para producir dos señales intracelulares separadas que sinergizan juntas para producir la completa activación de plaquetas. La primera señal proviene de la activación accionada por ADP del receptor P2Y₁ y puede seguirse muy fácilmente midiendo el aumento transitorio en el Ca²⁺ libre intracelular. Parece que esta señal participa en la reacción de cambio de la forma inicial e inicia el procedimiento de activación de plaquetas. Parece que la segunda señal se deriva de la activación de ADP del receptor P2Y₁₂ y sirve para consolidar el procedimiento y producir un agregado de plaquetas irreversible. Usando tres inhibidores estructuralmente relacionados, pero distintos, de P2Y₁ (A3P5P, A3P5PS y A2P5P), Daniel, J. L. y col. (J. Biol. Chem. 1998, 273, 2024-9), Savi, P. y col. (FEBS Letters 1998, 422, 291-5) y Hechler, B. y col. (Br. J. Haematol. 1998, 103, 858-66) fueron los primeros en publicar la observación que la inhibición de la actividad de P2Y₁ sola podría bloquear la agregación accionada por ADP independientemente del receptor P2Y₁₂. Aunque la inhibición de la reactividad plaquetaria se entiende frecuentemente como una firme prueba de una actividad antitrombótica, estos antagonistas carecían de las propiedades farmacológicas necesarias para el estudio *in vivo*. La primera demostración directa de que la inhibición de la actividad de P2Y₁ podría conducir a un efecto antitrombótico *in vivo* fue notificada por Leon, C. y col. Circulation 2001, 103, 718-23, en un modelo de tromboembolia inducida por tromboplastina usando tanto un ratón con genes inactivados P2Y₁ como el antagonista de P2Y₁ MRS-2179 (Baurand, A. y Gachet, C. Cardiovascular Drug Reviews 2003, 21, 67-76). Estos resultados se extendieron posteriormente para incluir la inhibición de tanto la trombosis venosa como arterial en la rata (Lenain, N. y col. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9) y se confirmaron por un segundo laboratorio usando un ratón con genes inactivados #2Y₁ independientemente derivado (Fabre, J-E. y col. Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202). En conjunto, estos datos sugieren que el descubrimiento de novedosos antagonistas de P2Y₁ con características farmacéuticas mejoradas podría tener utilidad significativa en el tratamiento de una variedad de trastornos tromboembólicos.

El documento WO 02/088090 desvela diversos inhibidores de cinasas derivados de pirazol útiles para tratar cáncer, trastornos inflamatorios, reestenosis y enfermedad cardiovascular.

El documento WO 03/007955 desvela diversos inhibidores de endonucleasa AP de mamífero de bajo peso molecular para uso en el tratamiento de cáncer.

El documento US 2004/0038992 desvela diversos compuestos útiles como inhibidores de proteínas cinasas.

El documento WO 03/013517 desvela derivados de aminoisoxazol activos como inhibidores de cinasas.

El documento JP 03-039740 desvela derivados de pirazol fotosensibles.

El documento JP 62-280847 desvela derivados de pirazol-triazol fotosensibles.

El documento WO 01/23358 desvela diversos derivados de pirazol útiles como herbicidas.

El documento WO 04/002481 desvela derivados de arilcarbonilo que son activadores de glucocinasa.

En J. Am. Chem. Soc. vol. 78, 1956, pág. 210-213 se desvelan diversas pteridinas.

Los diversos isoxazolilpirazolotiazoles y su actividad antibacteriana/antifúngica se desvelan en Indian Journal of Chemistry, sección B: 43B(1) pág. 168-173, 2004. Otros compuestos relacionados se desvelan en Acta Polonice Pharmaceutica, vol. 46, n° 2, 1989, pág. 101-113.

En J. Med. Chem., 1999, 42, pág. 1749-1756, se describen diversos inhibidores del factor Xa derivados de 2,6-difenoxipiridina.

Diversos derivados de urea usados en dispositivos de grabación térmica se desvelan en el documento JP 3395285.

Resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona piridilureas novedosas que son útiles como inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ que incluyen estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas.

La presente invención también proporciona procedimientos y productos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de solvato de la misma.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de solvato de la misma.

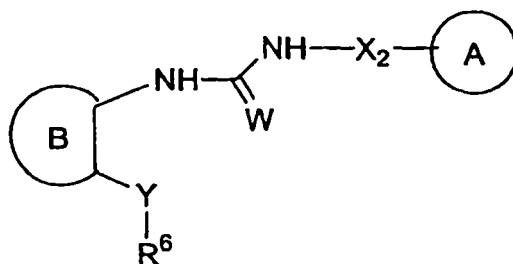
La presente invención también proporciona piridilureas novedosas para uso en terapia para otros estados de enfermedad que son responsables de la modulación de la actividad de P2Y₁.

La presente invención también proporciona el uso de piridilureas novedosas para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico u otros trastornos.

Estas y otras realizaciones, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, han sido logradas por el descubrimiento de los inventores de que los compuestos novedosos presentemente reivindicados de la presente invención, o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores eficaces de P2Y₁.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

En una primera realización, la presente invención proporciona, entre otras cosas, un compuesto de fórmula (I):

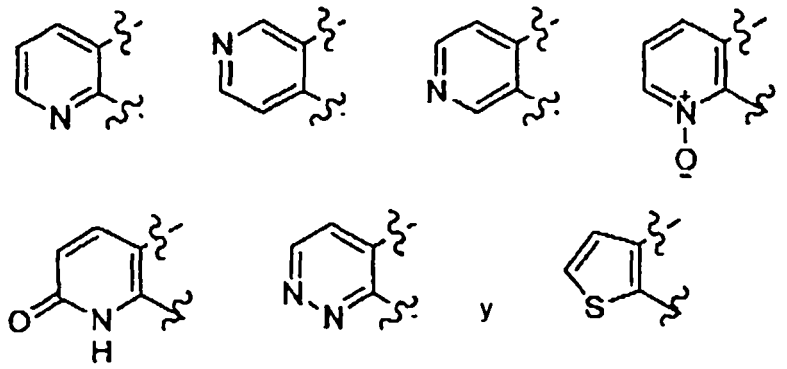


(I)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma,

en la que:

- 5 el anillo A es arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^1 , o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^1 ; el anillo B está sustituido con 0-3 R^7 y se selecciona de



W es O o S;

X_2 es $-(CR^{16}R^{17})_s-$ o $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)(CR^{16}R^{17})_r-$;

Y es O, S, NH, $-OCR^{18}R^{19}-$, $-CH=CH-$ o $-CONH-$;

R^1 es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{14}(CR^fR^f)_tNR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)R^d$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)OR^h$, $-NR^{14}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$, $NR^{14}CO(CR^fR^f)_nOR^c$, $-(CH_2)_r-CR^{13}(=NOR^c)$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2CF_3$, $-NR^{14}S(O)_pR^d$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-OP(O)(OEt)_2$, $-O(CH_2)_2OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-13} sustituido con 0-5 R^b o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

alternativamente, dos R^1 en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$ y 0-2 grupos carbonilo, en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b ;

R^6 es $-(CR^fR^f)_n$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o $-(CR^fR^f)_n$ -piridilo sustituido con 0-3 R^{6a} ;

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, $-(CR^iR^i)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $Si(Me)_3$, $Si(alquilo\ C_{1-4})_3$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquil $C_1-C_4-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-O-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-C(O)NH-$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^c o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c ;

alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b ;

R^7 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , OR^c , SR^c , CN, NO_2 , $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^b o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b ;

ES 2 340 179 T3

alternativamente, dos R⁷ en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N, NR^{7b} y S(O)_p, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^{7c};

5 R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo o bencilo;

R^{7c} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₄, fenilo sustituido con 0-3 R^b o bencilo sustituido con 0-3 R^b;

10

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-1 R^a, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-1 R^a, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)O(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₈), -C(O)NH(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NH(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(O)₂(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo, arilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b y dicho heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p;

15

20

R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)OCH₂(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)OCH₂(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nOC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nOC(O)(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nOC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nOC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nOC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CR^fR^f)_n(arilo C₆₋₁₀) o -(CR^fR^f)_n-heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^g; y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^g y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p;

25

30

R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

35

alternativamente, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p;

40

R¹⁴ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, -(CH₂)_rcarbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^g o -(CH₂)_rheterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;

45

R^{14a} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, OR^f, Cl, F, Br, I, =O, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR¹²R¹³ o -S(O)_pR^f;

R¹⁶ es, independientemente en cada aparición, H, F, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^b;

50

R¹⁷ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ en el mismo átomo de carbono se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

55

alternativamente, dos grupos R¹⁶ en átomos adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p; 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

60

R¹⁸ es, independientemente en cada aparición, H, F o alquilo C₁₋₆;

R¹⁹ es, independientemente en cada aparición, H, OH, -C(O)OR^f o alquilo C₁₋₆;

65

R^a es, independientemente en cada aparición, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^c o -(CH₂)_r-

ES 2 340 179 T3

heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^b es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^e, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^e, -(CR^fR^f)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

R^e es, independientemente en cada aparición, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^f, -(CH₂)_r-C(O)OR^f, -NR¹⁴C(O)R^f, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-OR^h, -(CF₂)_rCF₃, Si(Me)₃, Si(Me)₂(*t*-Bu), Si(alquilo C₁₋₄)₃, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

R^f es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

R^g es, independientemente en cada aparición, H, =O, OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -NR^fC(O)R^f, -C(O)NR^f, -SO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂-alquilo C₁₋₄, -NR^fSO₂CF₃, -NR^fSO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^h es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

Rⁱ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

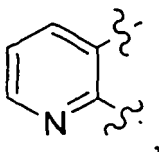
r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

s, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2 y 3; y

t, en cada aparición, se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

a condición de que:

(i) cuando el anillo B sea

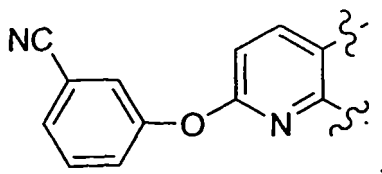


a) Y sea O, el anillo A sea 3-CF₃-fenilo, entonces R⁶ es distinto de 4-OMe-fenilo;

ES 2 340 179 T3

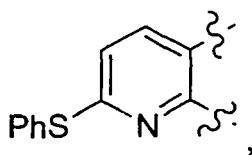
- b) Y sea O, el anillo A sea tienilo, fenilo, fenilo sustituido con dimetilo o fluorofenilo, entonces R⁶ es distinto de dihidroindenilo sustituido con metilo;
- c) Y sea O, el anillo A sea tiazolilo sin sustituir, entonces R⁶ es distinto de fenilo o fenilo sustituido;
- d) Y sea S, el anillo A sea fenilo, entonces R⁶ es distinto de 4-Me-fenilo;

(ii) cuando el anillo B sea



Y sea O, entonces el anillo A es distinto de 3-CN-fenilo; o

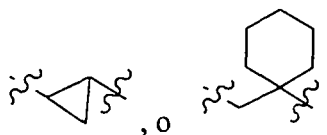
(iii) cuando el anillo B sea



Y sea S, entonces el anillo A es distinto de fenilo o fenilo sustituido.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

X₂ es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CHMe-, -CH₂CHMe-, -CH₂CO-,



En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

Y es O, S, NH, -OCH₂-, -OCHMe-, -OCH(CO₂Me)-, -CH=CH- o -CONH-.

En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

W es O; y

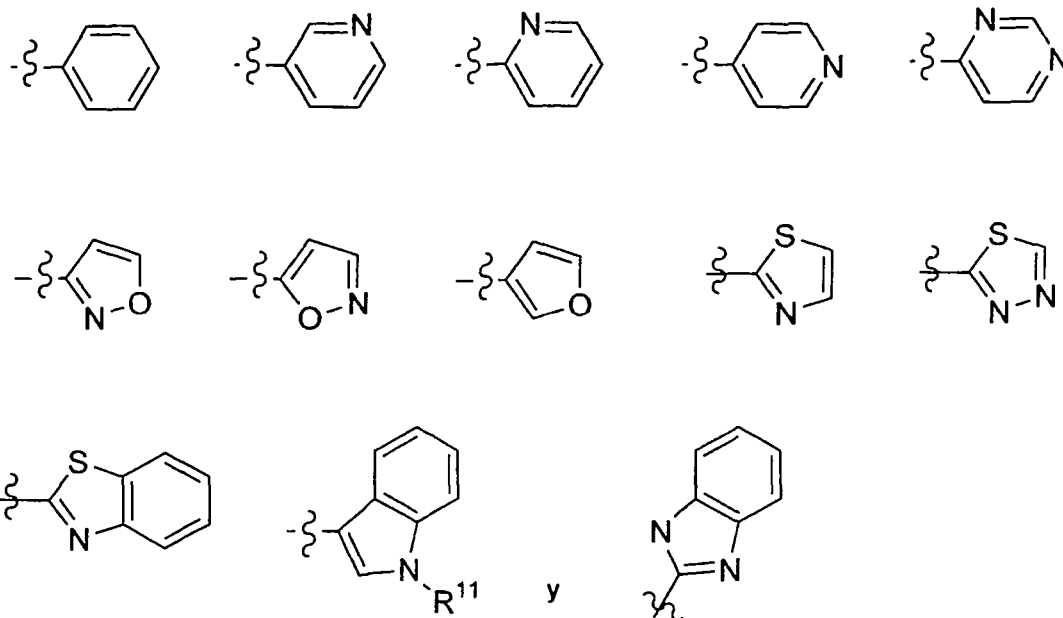
Y es O, S o NH.

En una quinta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R¹ y se selecciona de: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, indolilo y bencimidazolilo.

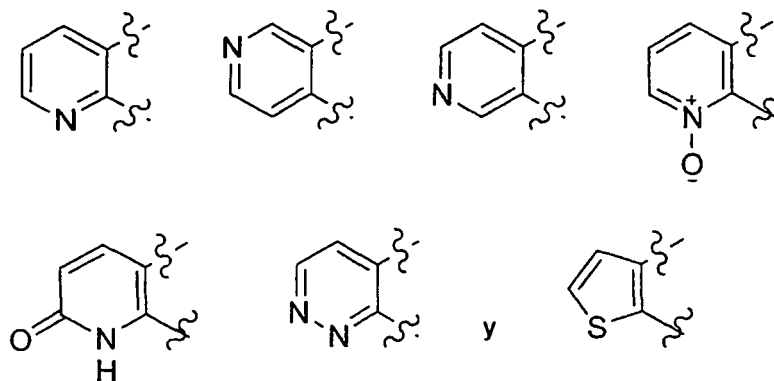
En una sexta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R^1 y se selecciona de:



En una séptima realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

el anillo B está sustituido con 0-3 R^7 y se selecciona de:



En una octava realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CR^fR^f)_rNR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_rC(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_rCO_2R^c$, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^{12}R^{13}$, $-OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-13} sustituido con 0-5 R^b o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

alternativamente, dos R^1 en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$ y 0-2 grupos carbonilo, en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b .

ES 2 340 179 T3

En una novena realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

R^6 es $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o $-(CH_2)_n$ -piridilo sustituido con 0-3 R^{6a} ; y

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, $-(CR^iR^j)_r-OR^c$, SR^c , CN, CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $Si(Me)_3$, Si (alquilo C_{1-4})₃, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -C(O)-, alquilo C_{1-4} -O-C(O)-, alquilo C_{1-4} -C(O)NH-, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^g)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CR^fR^g)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

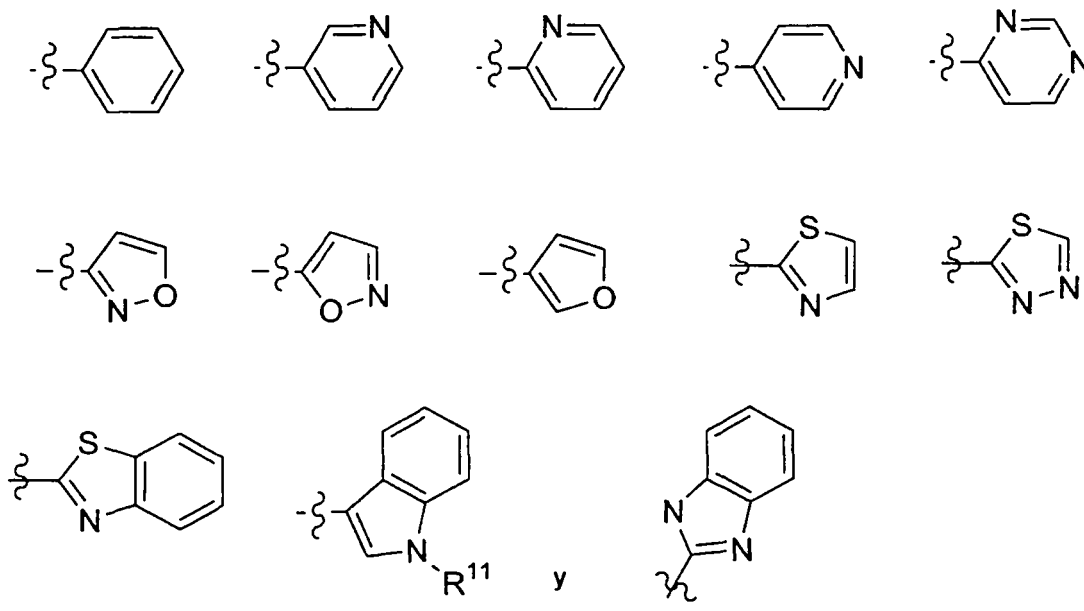
alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b .

En una décima realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

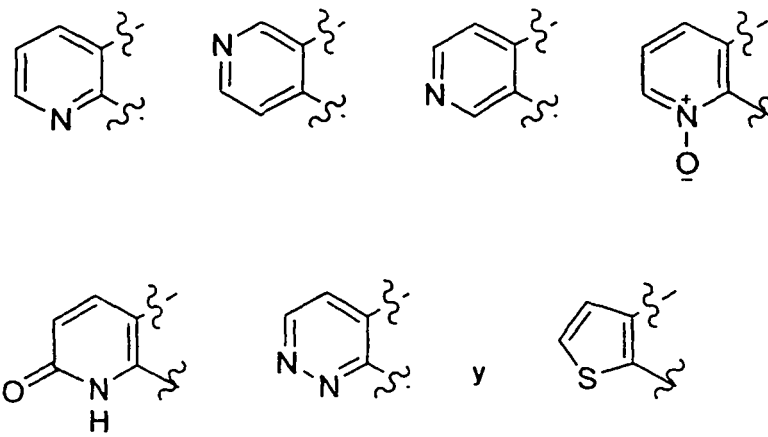
R^{11} es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)O(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O(CH_2)_{2-4}$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2(CH_2)_n$ fenilo, $-(CR^fR^g)_r$ -carbociclo C_{3-10} o $-(CR^fR^g)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b y dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f , O y S(O)_p.

En una undécima realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización, en la que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R^1 y se selecciona de:

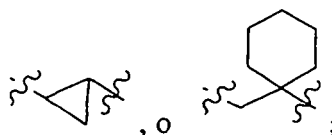


el anillo B está sustituido con 0-3 R⁷ y se selecciona de:



W es O;

X₂ es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CHMe-, -CH₂CHMe-, -CH₂CO-,



Y es O, S, NH, -OCH₂-, -OCHMe-, -OCH(CO₂Me)-, -CH=CH- o -CONH-;

R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_r-NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-CO₂R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R^b o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

alternativamente, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p y 0-2 grupos carbonilo, en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b;

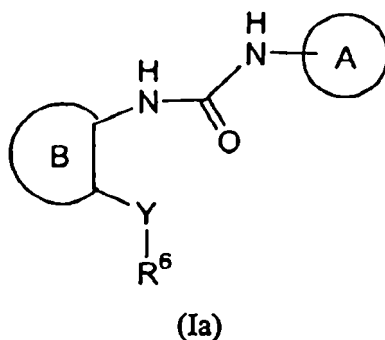
R⁶ es -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o -(CH₂)_n-piridilo sustituido con 0-3 R^{6a};

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, -(CRⁱRⁱ)_r-OR^c, SR^c, CN, CF₃, OCF₃, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, Si(Me)₃, Si(alquilo C₁₋₄)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-, alquiltio C₁₋₄-, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b; y

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b y dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p.

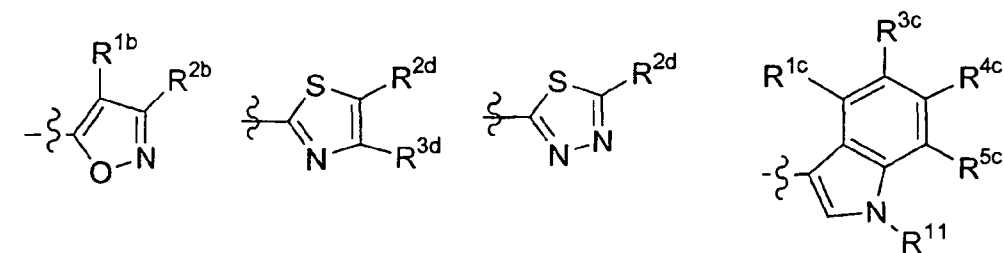
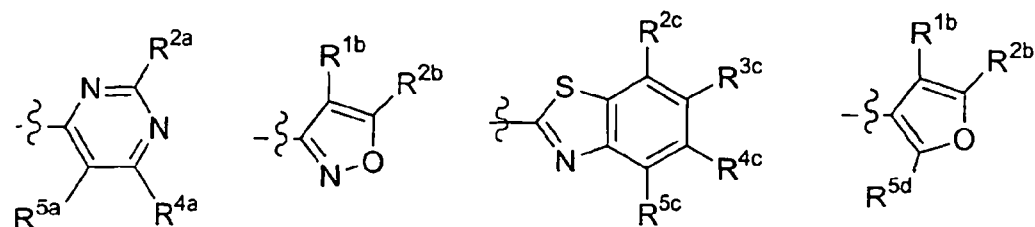
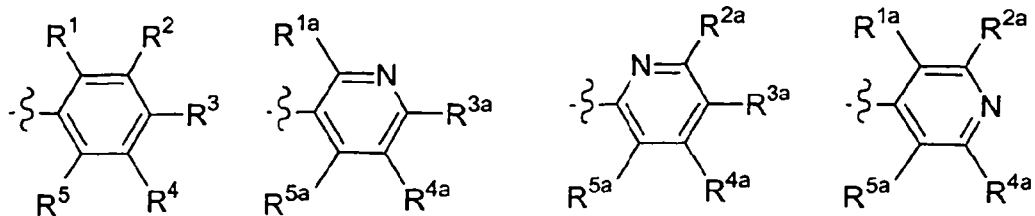
En una duodécima realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



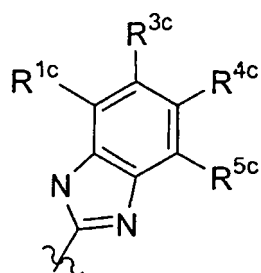
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma,

en la que:

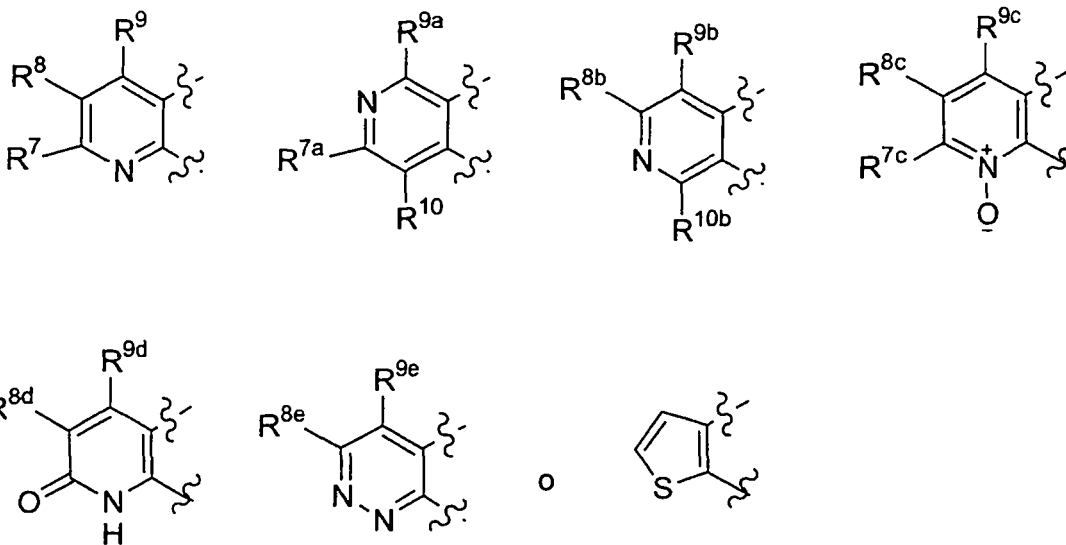
el anillo A es



o



el anillo B es



R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Me, NH_2 , o OH;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{2d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3- NMe_2 -benzoxi, 2- CF_3 -benzoxi, 3- OCF_3 -benzoxi, 4- OCF_3 -benzoxi, 4- CO_2Me -benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-2-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o $-OCH(Et)(piridin-4-ilo)$;

R^3 , R^{3a} , R^{3c} , R^4 , R^{4a} , R^{4c} , R^5 , R^{5a} , R^{5c} y R^{5d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_3NMe_2$, $-O(CH_2)_4NMe_2$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, CN, NH_2 , NMe_2 , $-CH_2NMe_2$, NEt_2 , $-NHPh$, $-N(Me)Ph$, $-NH(4-OMe-Ph)$, $-NH(2-CF_3-Ph)$, $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$, $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)OH$, $-CH(Me)O(i-Pr)$, $-CH(Me)O(i-Bu)$, $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo)$, $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-CH(Me)OBn$, $-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)$, $-CH(Me)O(4-OPh-Bn)$, $-CH(Me)O(3,5-diCl-Bn)$, $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-piperidin-4-ilo)$, $-CH_2NHBn$, $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$, $-CH_2N(Me)Bn$, $-CH(Me)NHCH_2-piridin-2-ilo$, $-CH(Me)NHCH_2-piridin-4-ilo$, $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-piridin-3-ilo)$, $-CH(Me)N(Me)(i-Bu)$, $-CH(Me)N(Me)Bn$, $-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3,4-diCl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)CH_2CH_2Ph$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-3-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-4-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-furan-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-tien-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2(5-Me-tien-2-ilo)$, $-CH(Me)N(Me)CH_2(5-Cl-tien-2-ilo)$, $-CH(Me)N(Et)Bn$, $-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)$, $-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CN$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CH_2OH$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CO_2Me$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CONMe_2$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CON(Me)Bn$, $-CH(Me)-isoindolin-2-ilo$, $-CH(Me)-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo)$, $-CH(Me)(4-Bn-piperazin-1-ilo)$, $-C(CF_3)_2OH$, $-COMe$, CO_2Et , $-CH_2CO_2Me$, $-C(Me)_2CO_2Me$, $-O(CH_2)_5CO_2Et$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, Ph , 2- CH_2OH-Ph , 2- $CH_2N(Me)_2-Ph$, 3- $CH_2N(Me)_2-Ph$, 4- $CH_2N(Me)_2-Ph$, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3- NMe_2 -benzoxi, 4- CO_2Me -benzoxi, 3- CF_3 -benzoxi, 3- OCF_3 -benzoxi, 4- OCF_3 -benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4- CO_2Et -ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3- CO_2Et -5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4- CO_2Et -5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5- CO_2Et -3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1- $CO_2(t-Bu)$ -piperidin-4-il)metoxi, (1- CO_2Bn -piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)

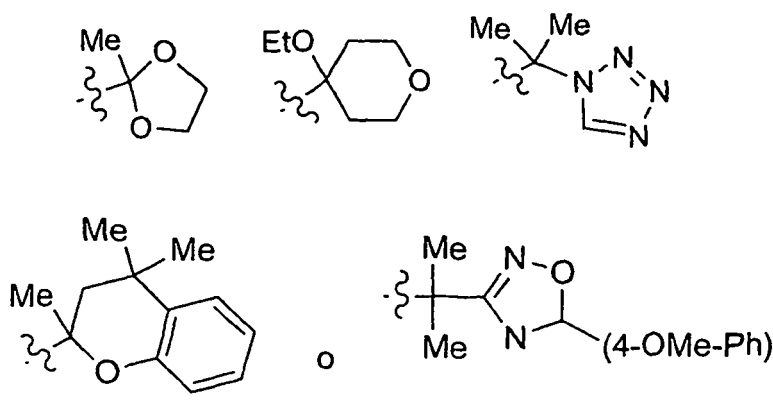
ES 2 340 179 T3

etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con el grupo seleccionado de: -CO₂Me, -CH₂OH y -CH₂OMe;

alternativamente, R¹ + R², R² + R³, R³ + R⁴, R⁴ + R⁵, R^{1a} + R^{2a}, R^{2a} + R^{3a}, R^{3a} + R^{4a}, R^{4a} + R^{5a}, R^{1b} + R^{2b}, R^{1c} + R^{3c}, R^{2c} + R^{3c}, R^{2d} + R^{3d}, R^{3c} + R^{4c} o R^{4c} + R^{5c} se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 grupo carbonilo y 0-3 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

R⁶ es -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o -(CH₂)_n-piridilo sustituido con 0-3 R^{6a};

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, OH, SMe, S(*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -C(Me)₂OPr, -CHMeO(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂OBu, -C(Me)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Me)(OMe)CH₂OMe, -C(Me)₂O(CH₂)₂N(*i*-Bu)₂, -C(Me)₂O(CH₂)₂S(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(*i*-Bu), -C(Me)₂(CH₂)₂S(furan-2-ilmetilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(piridin-2-il), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(piridin-2-il), -C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(*t*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(*t*-Bu), -C(Ft)₂OH, -C(Pr)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, -C(Et)₂OPr, COMe, C(OMe)₂, CO₂Me, CO₂Et, -NH(*i*-Bu), -CH=CHCO₂(*t*-Bu), -OCH₂CO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, Ph, Bn, naftilo, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-il, 1-*i*-Bu-piperidin-4-il, 1-neopentil-piperidin-4-il, 1-COPh-piperidin-4-il, -SiMe₃,



alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

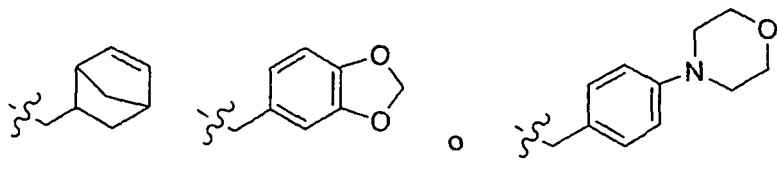
R⁷, R^{7a} y R^{7c} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-il o -CH₂NH(CO)H;

R⁸, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{8e} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, Br, CN o CF₃;

R⁹, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} y R^{9e} son, independientemente en cada aparición, H o Me;

R¹⁰ y R^{10a} son, independientemente en cada aparición, H o Me;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, OMe, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Obencilo, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂fenilo, -S(O)₂bencilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, -CH₂CH(Me)Ph, 1H-pirrol-2-ilmetilo, 1-Me-pirrol-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, 2-F-Bn, 2-OH-Bn, 2-CN-Bn, 3-CN-Bn, 4-CN-Bn, 4-OMe-Bn, 4-CO₂Me-Bn,



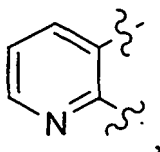
Y es O, S o NH;

R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o bencilo;

n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

a condición de que: cuando el anillo B sea



a) Y sea O, el anillo A sea 3-CF₃-fenilo, entonces R⁶ es distinto de 4-OMe-fenilo;

b) Y sea O, el anillo A sea tiazolilo sin sustituir, entonces R⁶ es distinto de fenilo o fenilo sustituido;

c) Y sea S, el anillo A sea fenilo, entonces R⁶ es distinto de 4-Me-fenilo.

En una decimotercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia), dentro del alcance de la duodécima realización, en la que:

R¹, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl o OH;

R², R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} y R^{3d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, OBu, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₂O(*i*-Pr), -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂NMe₂, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH(Et)CH₂OMe, -OCH(Me)CH₂O(*t*-Bu), NO₂, CF₃, OCF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-2-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o -OCH(Et)(piridin-4-ilo);

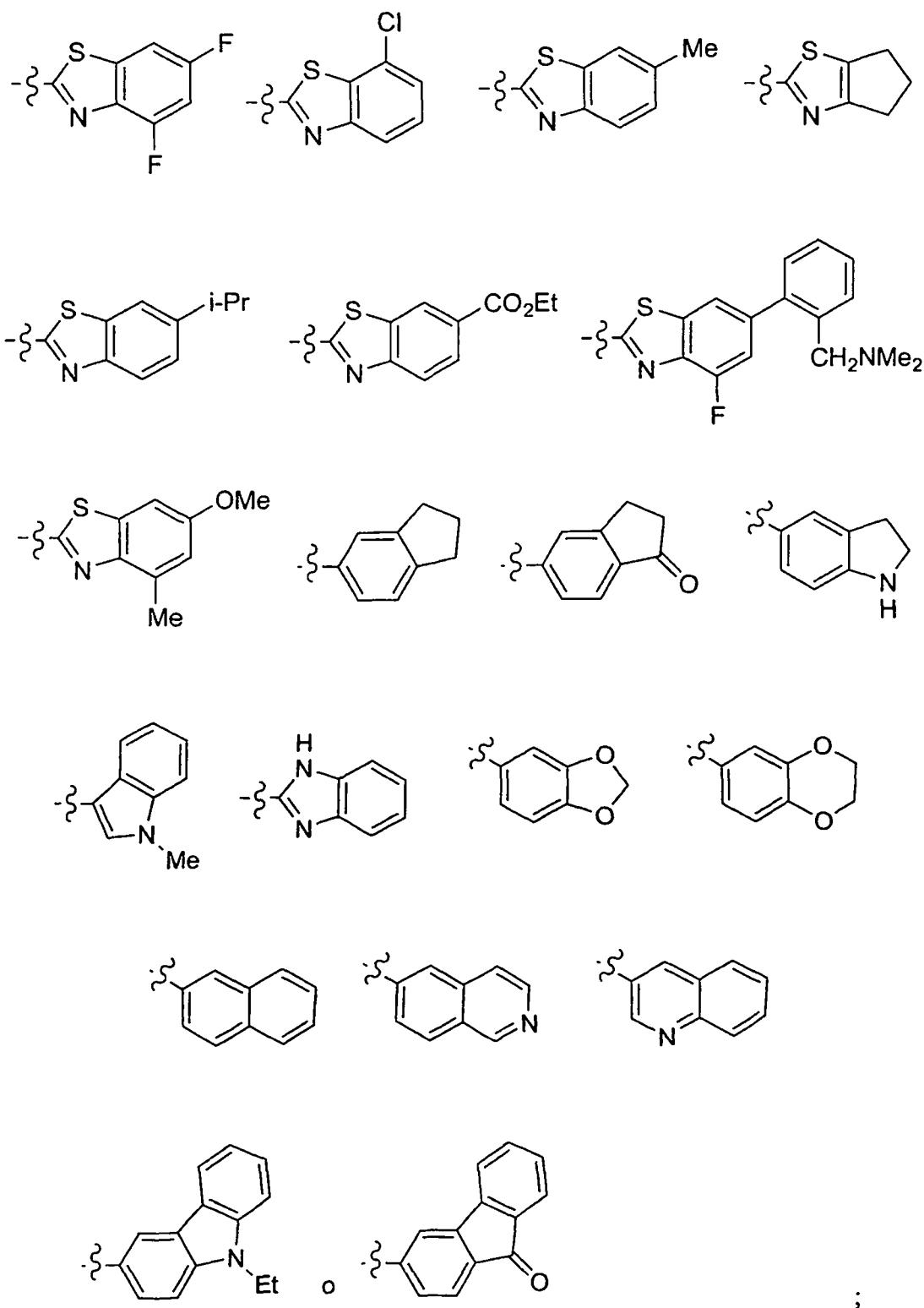
R³, R^{3a}, R^{3c} y R^{4c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCHF₂, OCF₃, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₃NMe₂, -O(CH₂)₄NMe₂, -OCH(Et)CH₂OMe, CN, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), -C(Me)₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, Ph, 2-CH₂OH-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 3-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Me)₂-Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con el grupo seleccionado de: -CO₂Me, -CH₂OH y -CH₂OMe; y

15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

alternativamente, $R^1 + R^2$, $R^2 + R^3$, $R^3 + R^4$, $R^4 + R^5$, $R^{1a} + R^{2a}$, $R^{2a} + R^{3a}$, $R^{3a} + R^{4a}$, $R^{4a} + R^{5a}$, $R^{1b} + R^{2b}$, $R^{1c} + R^{3c}$, $R^{2c} + R^{3c}$, $R^{2d} + R^{3d}$, $R^{3c} + R^{4c}$ o $R^{4c} + R^{5c}$ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 grupo carbonilo y 0-3 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b.

el anillo A es



 $R^1 \text{ es } H \circ F;$

65 R^2 es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_2O(i\text{-}Pr)$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, $-OCH(Me)CH_2O(t\text{-}Bu)$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $2\text{-}CH_2N(Me)_2\text{-}Ph$, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-

ES 2 340 179 T3

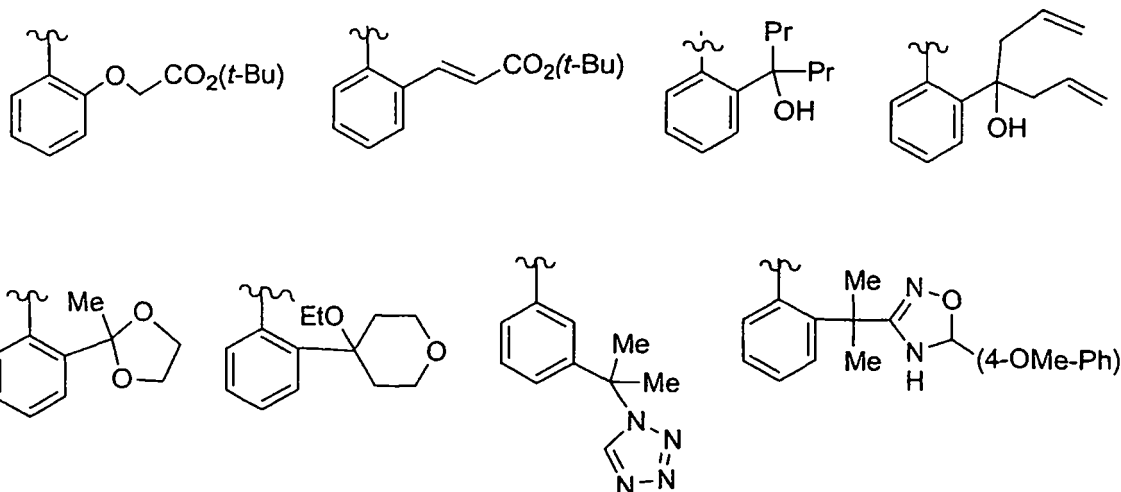
Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-2-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o -OCH(Et)(piridin-4-il);

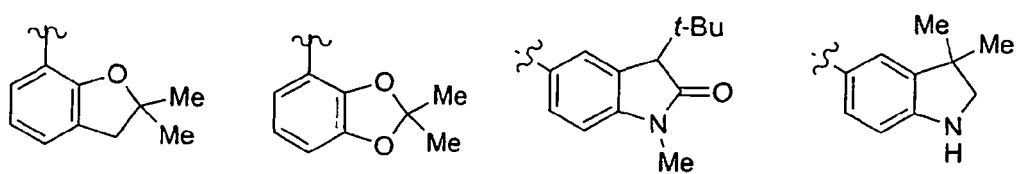
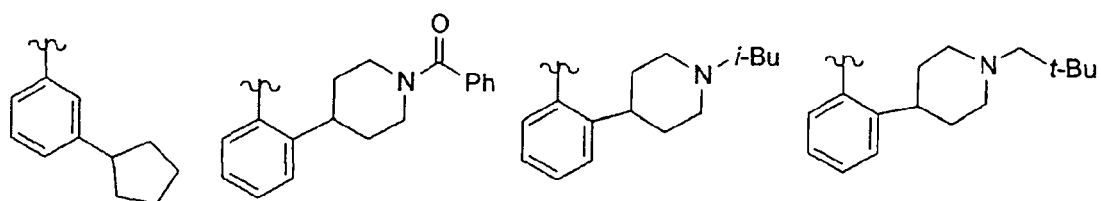
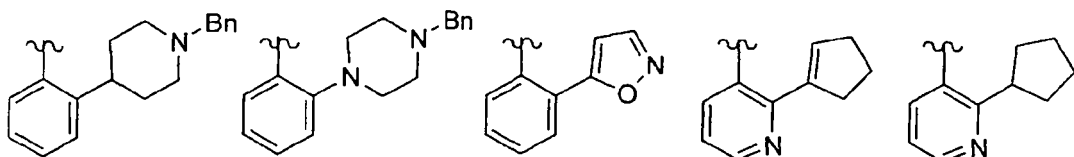
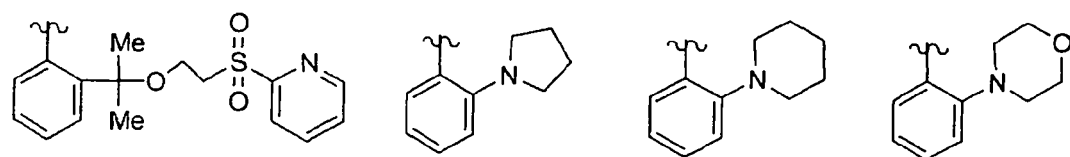
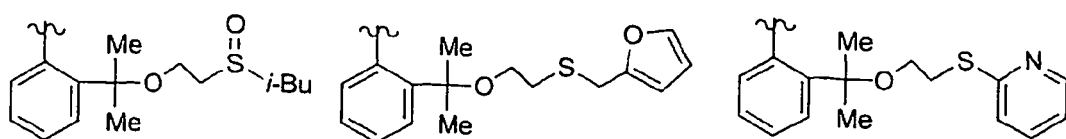
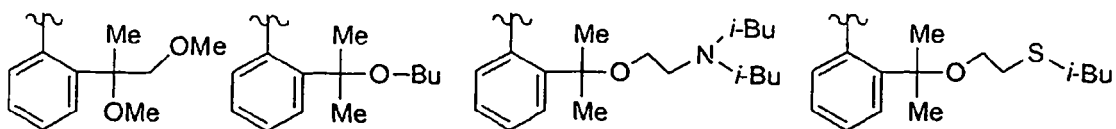
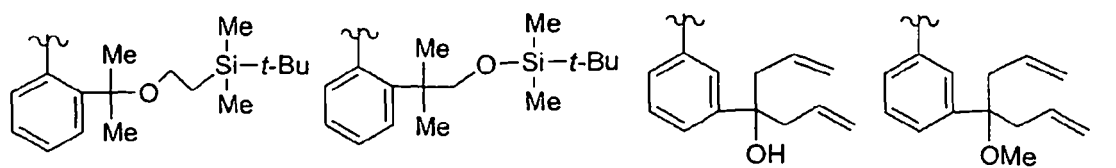
R^{2a} es F, Cl, Br, Me o *t*-Bu;

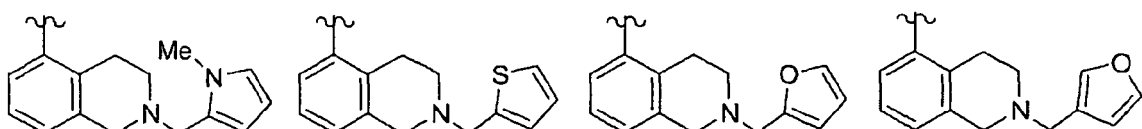
R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*Bu*, O-*t*-Bu, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCHF₂, OCF₃, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₃NMe₂, -O(CH₂)₄NMe₂, -OCH(Et)CH₂OMe, CN, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), -C(Me)₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂E, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOME, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, Ph, 2-CH₂OH-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 3-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Me)₂-Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 1-CH₂OH-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo, ciclohexilo, 1-CO₂Me-ciclohexilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo o -OP(O)(OEt)₂;

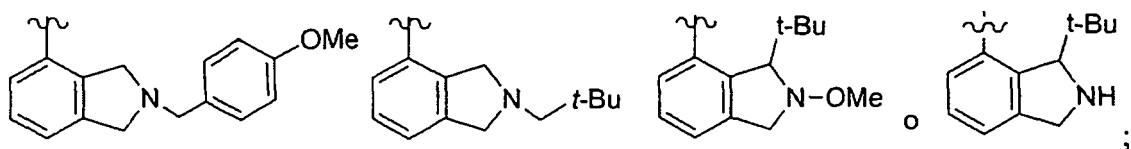
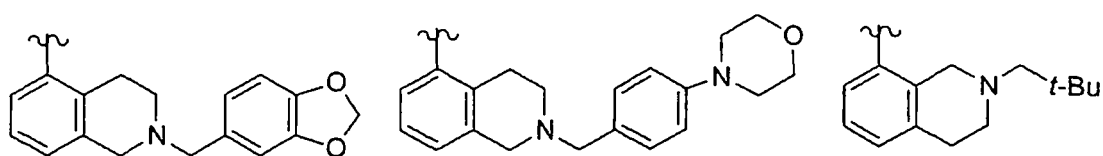
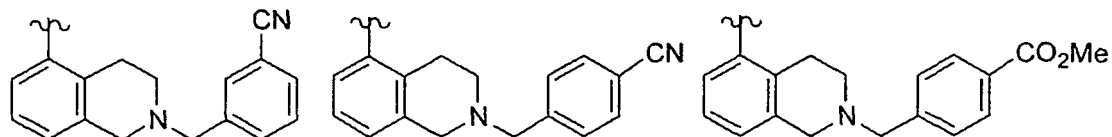
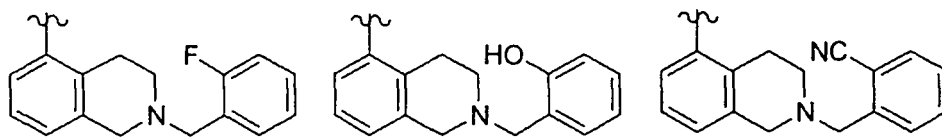
R^{3a} es Me, Cl, CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi;

R⁶ es 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 2-Et-Ph, 3-Et-Ph, 2-Pr-Ph, 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 2-*i*-Bu-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 3-*t*-Bu-Ph, 2-vinil-Ph, 2-isopropenil-Ph, 3-isopropenil-Ph, 3-Br-Ph, 2-I-Ph, 2-SMe-Ph, 2-S(*i*-Pr)-Ph, 2-C(Me)₂CN-Ph, 2-CF₃-Ph, 3-CF₃-Ph, 2-OCF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 3-Ph-Ph, 2-Bn-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 3-SiMe₃-Ph, 2-C(Me)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂OEt-Ph, 2-C(Me)₂OPr-Ph, 2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OH-Ph, 2-C(Et)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OEt-Ph, 2-C(Et)₂OPr-Ph, 3-COPh-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 3-CO₂Et-Ph, 2-NH(*i*-Bu)-Ph, 2-ciclopropil-Ph, 2-ciclopentil-Ph, 2,3-dimetoxi-Ph, 2,3-diCl-Ph, 2,6-diMe-Ph, 2-Me-5-F-Ph, 2-*i*-Pr-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-4-Me-Ph, 2-*t*-Bu-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-6-CN-Ph, 2-F-3-CF₃-Ph, 2-F-5-CF₃-Ph, 2-Cl-5-CF₃-Ph, 2-COMe-3-F-Ph, 2-CO₂Me-3-F-Ph, 2-CF₃-Bn, 1-naftilo,

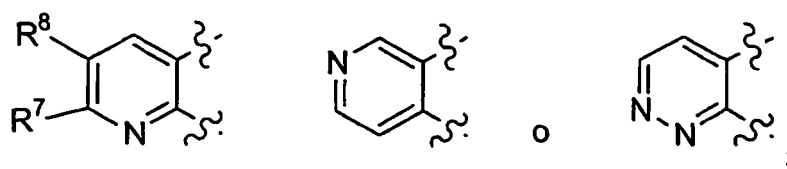








el anillo B es



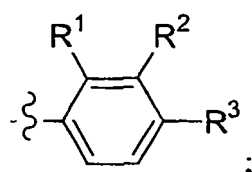
R^7 es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H;

R^8 es H, Me, Cl, Br, CN o CF₃; y

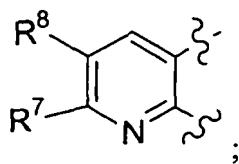
Y es O, S o NH.

En una decimoquinta realización, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (Ia), dentro del alcance de la duodécima realización, en la que:

el anillo A es



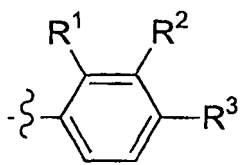
el anillo B es



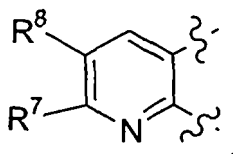
y

Y es O.

En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (Ia) en la que el anillo A es

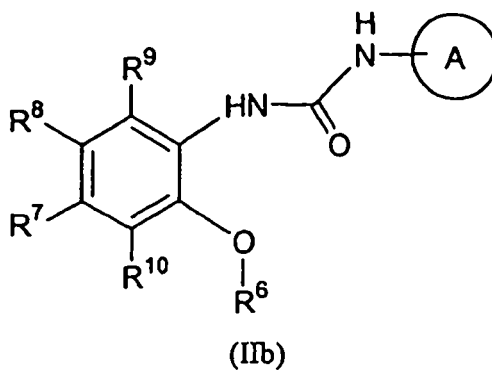


En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (Ia) en la que el anillo B es



En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (Ia) en la que Y es O.

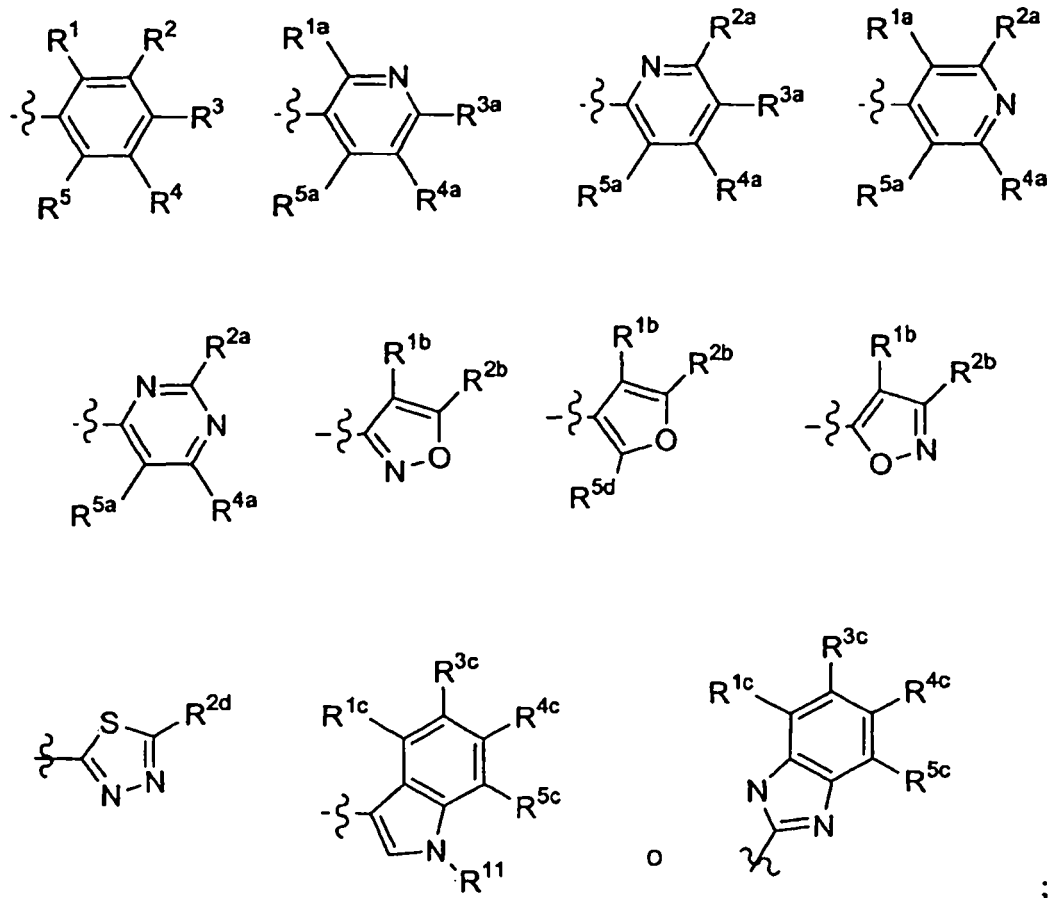
En una decimosexta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIb):



o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas,

en la que:

el anillo A es



R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl o OH;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{2d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-2-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pyrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o $-OCH(Et)(piridin-4-ilo)$;

R^3 , R^{3a} , R^{3c} y R^{4c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_3NMe_2$, $-O(CH_2)_4NMe_2$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, CN, NH₂, NMe₂, $-CH_2NMe_2$, NMe₂, $-NHPh$, $-N(Me)Ph$, $-NH(4-OMe-Ph)$, $-NH(2-CF_3-Ph)$, $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$, $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)OH$, $-CH(Me)O(i-Pr)$, $-CH(Me)O(i-Bu)$, $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo)$, $-C(CF_3)_2OH$, $-COMe$, CO_2Et , $-CH_2CO_2Me$, $-C(Me)_2CO_2Me$, $-O(CH_2)_5CO_2Et$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, Ph, 2- CH_2OH -Ph, 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 3- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 4- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-pipera-

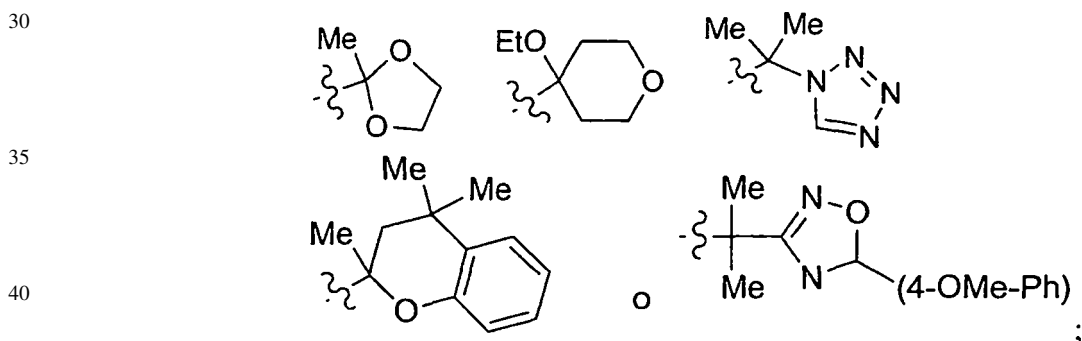
zin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il) metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il) metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con el grupo seleccionado de: -CO₂Me, -CH₂OH y -CH₂OMe; y

10 R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R^{5c} y R^{5d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Me o OMe;

alternativamente, R¹ + R², R² + R³, R³ + R⁴, R⁴ + R⁵, R^{1a} + R^{2a}, R^{2a} + R^{3a}, R^{3a} + R^{4a}, R^{4a} + R^{5a}, R^{1b} + R^{2b}, R^{1c} + R^{3c}, R^{2c} + R^{3c}, R^{2d} + R^{3d}, R^{3c} + R^{4c} o R^{4c} + R^{5c} se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 grupo carbonilo y 0-3 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

R⁶ es -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o -(CH₂)_n-piridilo sustituido con 0-3 R^{6a};

20 R^{6a} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, OH, SMe, S(*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -C(Me)₂OPr, -CHMeO(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂OBu, -C(Me)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Me)(OMe)CH₂OMe, -C(Me)₂O(CH₂)₂N(*i*-Bu)₂, -C(Me)₂O(CH₂)₂S(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(furan-2-ilmetilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(piridin-2-ilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(piridin-2-ilo), -C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(*t*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(*t*-Bu), -C(Et)₂OH, -C(Pr)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt-C(Et)₂OPr COMe, C(OMe)₂Ph, CO₂Me, CO₂Et, -NH(*i*-Bu), -CH=CHCO₂(*t*-Bu), -OCH₂CO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, Ph, Bn, naftilo, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo, 1-*i*-Bu-piperidin-4-ilo, 1-neopentil-piperidin-4-ilo, 1-COPh-piperidin-4-ilo, -SiMe₃,



alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

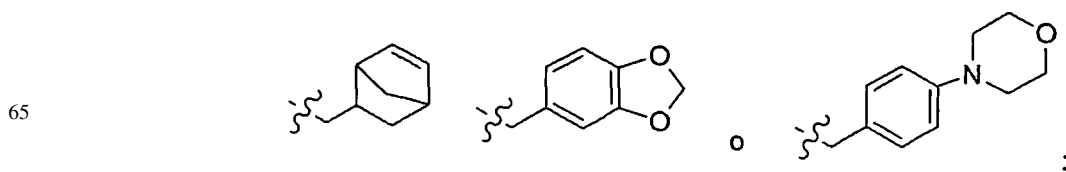
R⁷ es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H;

50 R⁸ es H, Me, Cl, Br o CN;

R⁹ es H o Me;

55 R¹⁰ es H o Me;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, OMe, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Obencilo, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂fenilo, -S(O)₂bencilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, -CH₂CH(Me)Ph, 1H-pirrol-2-ilmetilo, 1-Me-pirrol-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, 2-F-Bn, 2-OH-Bn, 2-CN-Bn, 3-CN-Bn, 4-CN-Bn, 4-OMe-Bn, 4-CO₂Me-Bn,



ES 2 340 179 T3

R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o bencilo;

n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

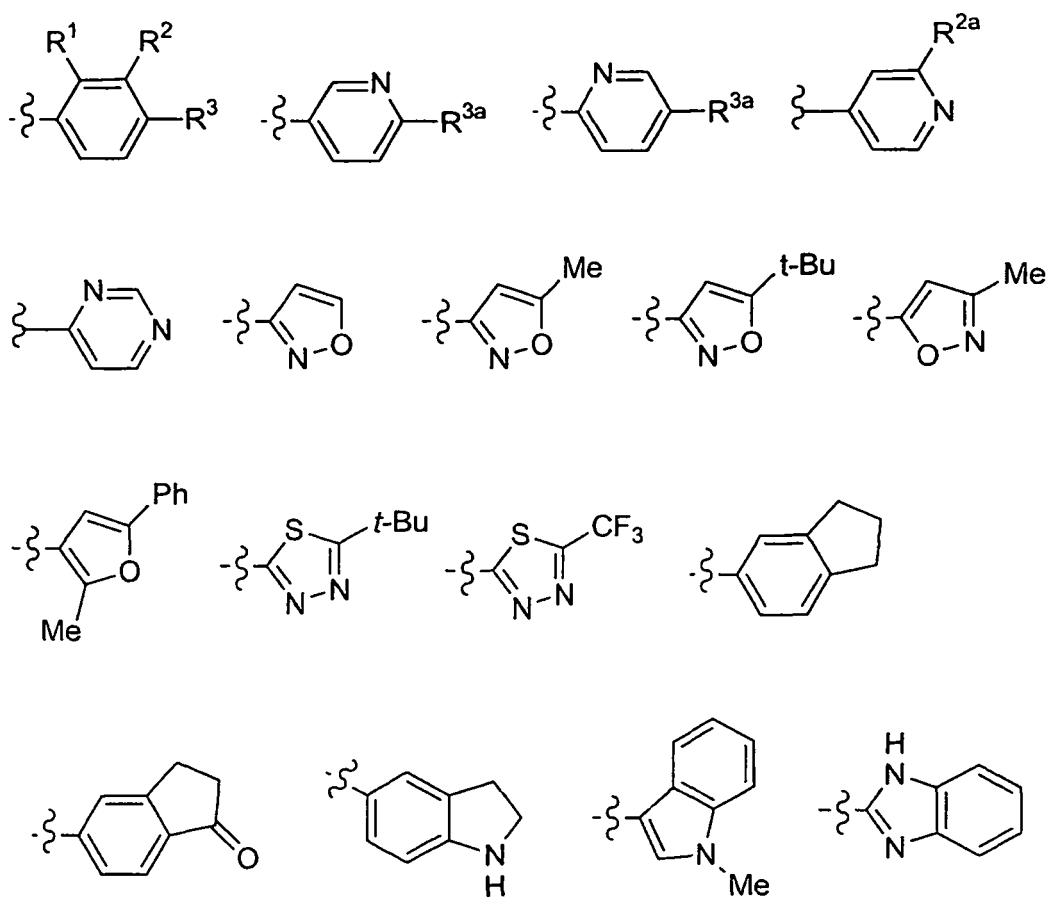
p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

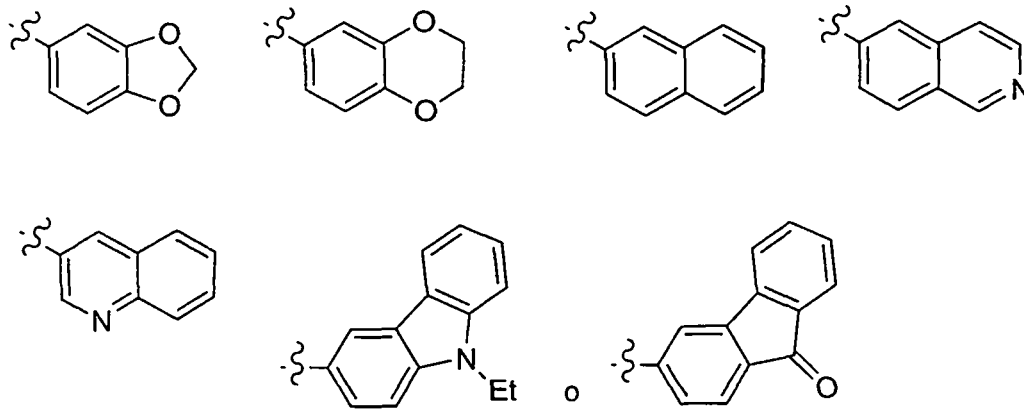
siempre que:

- (i) cuando R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ sean H, R⁶ sea Ph, entonces el anillo A es distinto de Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Me-Ph, 4-OMe-Ph, 4-OBn-Ph, 2,4-diCl-Ph o 3,4-diOMe-Ph;
- (ii) cuando R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ sean H, R⁶ sea 4-Cl-Ph, entonces el anillo A es distinto de Ph o 4-Cl-Ph;
- (iii) cuando R⁷, R⁹ y R¹⁰ sean H, R⁸ sea Cl, R⁶ sea Ph, entonces el anillo A es distinto de 4-CO₂Et-Ph;
- (iv) cuando R⁷, R⁹ y R¹⁰ sean H, R⁸ sea F o Cl, R⁶ sea 4-F-Ph, entonces el anillo A es distinto de 4-Cl-Ph;
- (v) cuando R⁷, R⁹ y R¹⁰ sean H, R⁸ sea F, Cl o Br, R⁶ sea 4-F-Ph, 4-Cl-Ph o 4-Br-Ph, entonces el anillo A es distinto de 3-Gl-Ph, 2,4-diCl-Ph o 3,4-diCl-Ph; o
- (vi) cuando R⁷ y R⁸ sean Cl, R⁹ y R¹⁰ sean H, R⁶ sea 4-Cl-Ph, entonces el anillo A es distinto de 3,4-diCl-Ph.

En una decimoséptima realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIb), dentro del alcance de la decimosexta, en la que:

el anillo A es





R¹ es H o F;

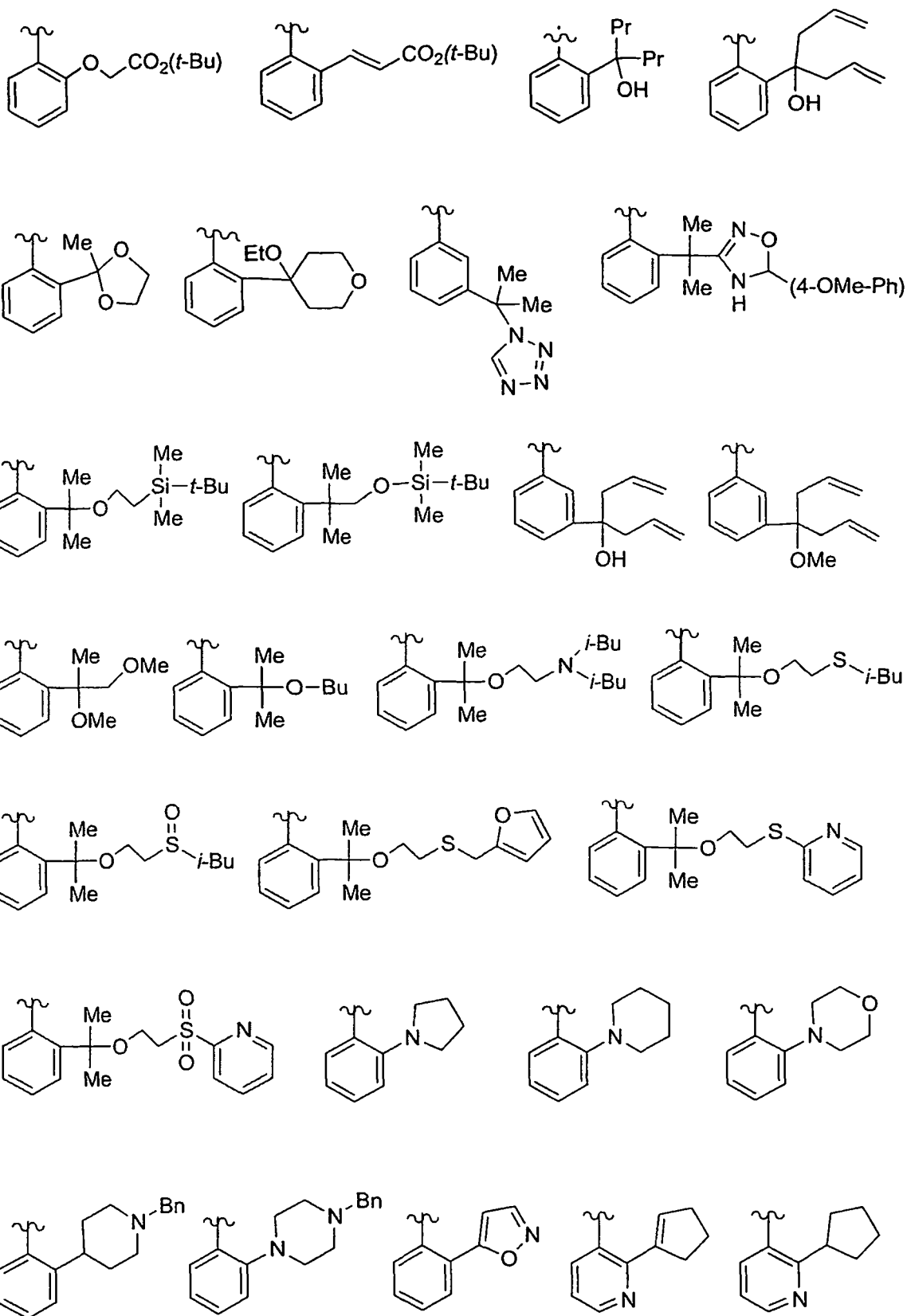
R² es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₂O(*i*-Pr), -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂NMe₂, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH(Et)CH₂OMe, -OCH(Me)CH₂O(*t*-Bu), NO₂, CF₃, OCF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-2-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o -OCH(Et)(piridin-4-ilo);

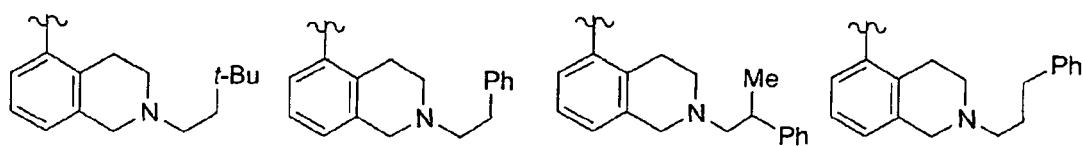
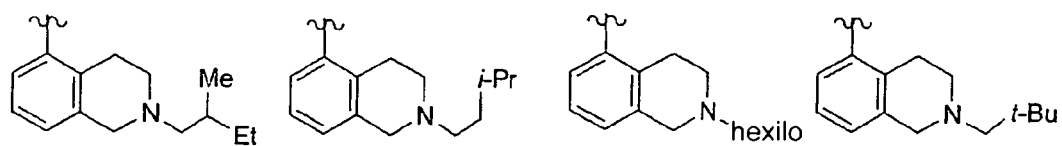
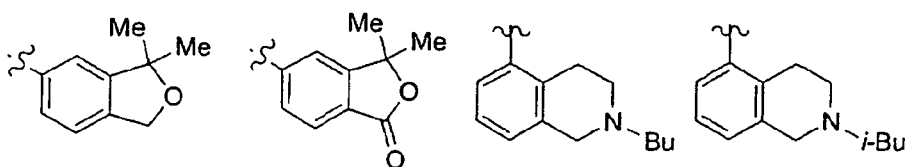
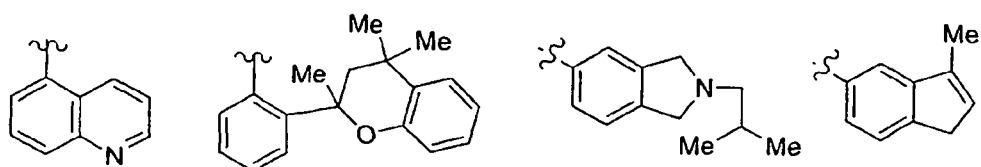
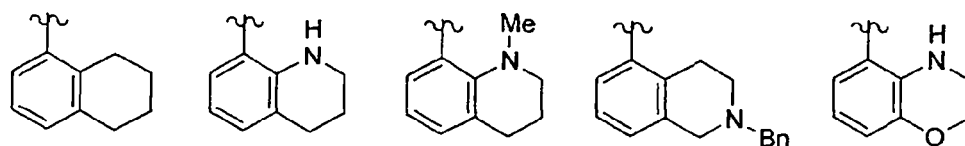
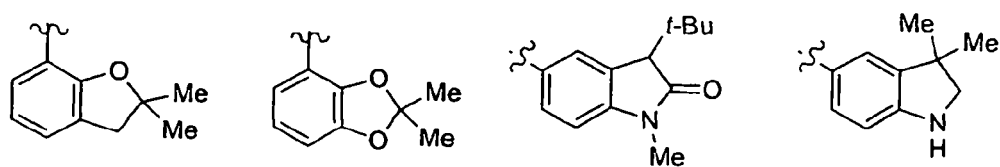
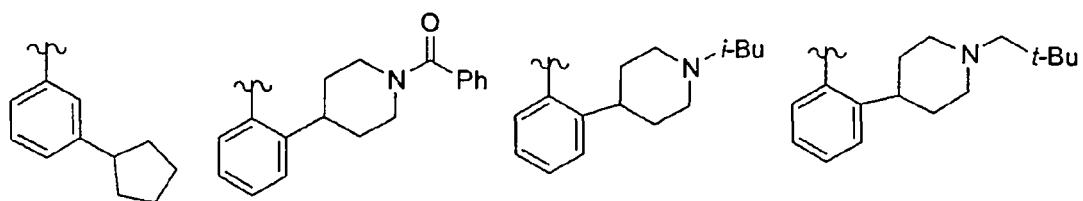
R^{2a} es F, Cl, Br, Me o *t*-Bu;

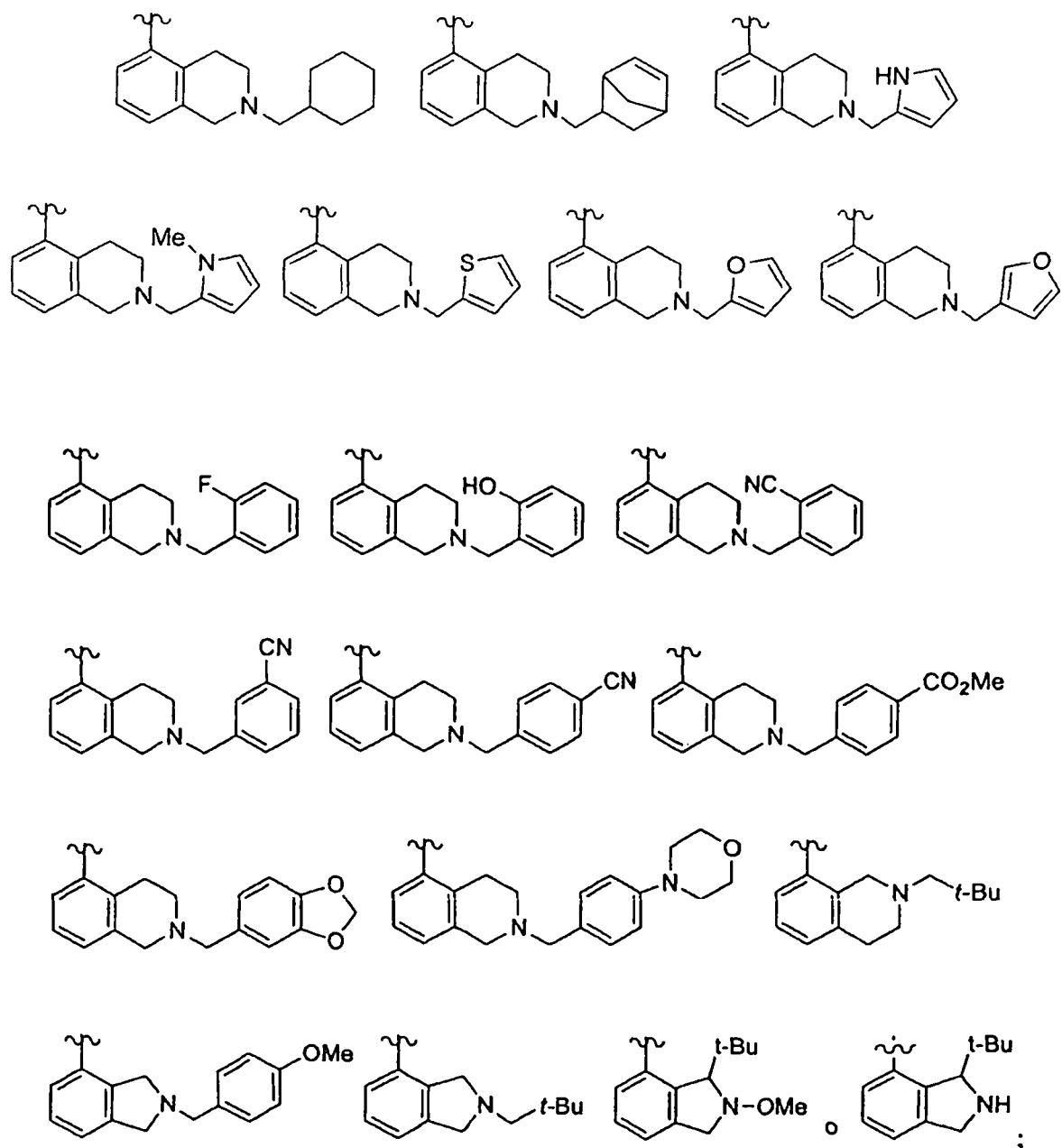
R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*Bu*, O-*t*-Bu, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCHF₂, OCF₃, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₂NMe₂, -O(CH₂)₄NMe₂, -OCH(Et)CH₂OMe, CN, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), -C(Me)₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, Ph, 2-CH₂OH-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 3-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Me)₂-Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-((1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 1-CH₂OH-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo, ciclohexilo, 1-CO₂Me-ciclohexilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo o -OP(O)(OEt)₂;

R^{3a} es Me, Cl, CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi;

R⁶ es 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 2-Et-Ph, 3-Et-Ph, 2-Pr-Ph, 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 2-*i*-Bu-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 3-*t*-Bu-Ph, 2-vinil-Ph, 2-isopropenil-Ph, 3-isopropenil-Ph, 3-Br-Ph, 2-I-Ph, 2-SMe-Ph, 2-S(*i*-Pr)-Ph, 2-C(Me)₂CN-Ph, 2-CF₃-Ph, 3-CF₃-Ph, 2-OCF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 2-Bn-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 3-SiMe₃-Ph, 2-C(Me)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂OEt-Ph, 2-C(Me)₂OPr-Ph, 2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OH-Ph, 2-C(Et)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OEt-Ph, 2-C(Et)₂OPr-Ph, 3-COPh-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 3-CO₂Et-Ph, 2-NH(*i*-Bu)-Ph, 2-ciclopropil-Ph, 2-ciclopentil-Ph, 2,3-dimetoxi-Ph, 2,3-diCl-Ph, 2,6-diMe-Ph, 2-Me-5-F-Ph, 2-*i*-Pr-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-4-Me-Ph, 2-*t*-Bu-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-6-CN-Ph, 2-F-3-CF₃-Ph, 2-F-5-CF₃-Ph, 2-Cl-5-CF₃-Ph, 2-COMe-3-F-Ph, 2-CO₂Me-3-F-Ph, 2-CF₃-Bn, 1-naftilo,



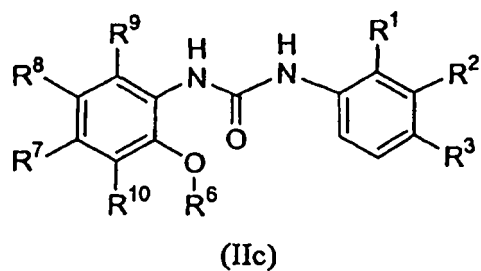




R^7 es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H; y

R^8 es H, Me, Cl, Br o CN.

En una decimoctava realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (IIc):



o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas,

en la que:

R^1 es H o F;

5 R^2 es H o F;

R^3 es H, Me, *t*-Bu, F, OCF₃ o O-*t*-Bu;

10 R^6 es 2-*t*-Bu-Ph, 3-CF₃-Ph, 3-I-Ph, 3-CH₂OMe-Ph, 2-Me-5-F-Ph, Bn, 4-*t*-Bu-Bn, 4-Br-Bn, 4-OCF₃-Bn, -CH(Me)Ph o -CH(CO₂Me)Ph;

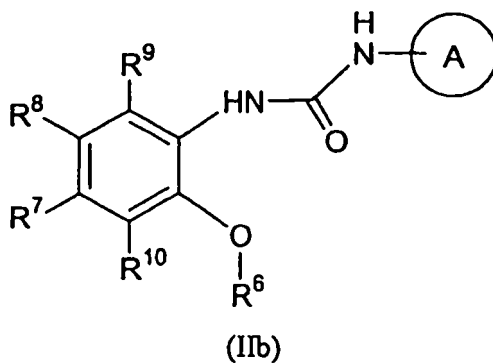
R^7 es H o CN;

15 R^8 es H, CN, CO₂Me;

R^9 es H; y

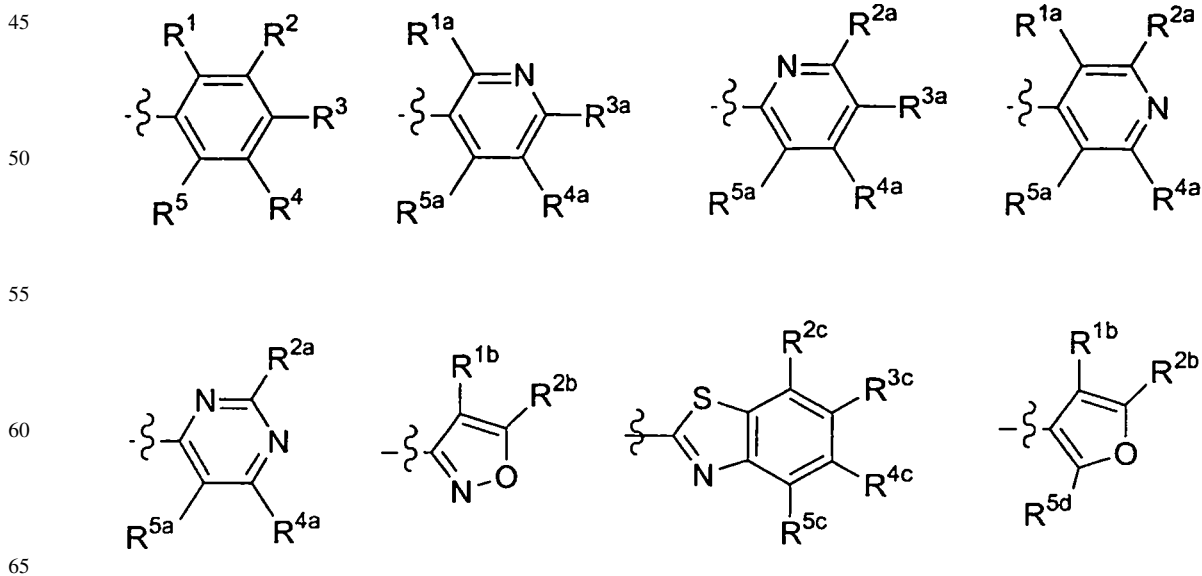
R^{10} es H, Me, NH₂ o -CH₂OMe.

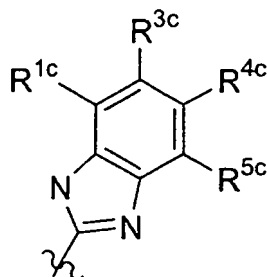
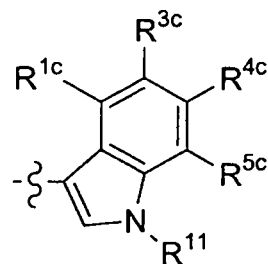
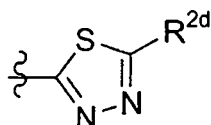
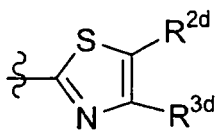
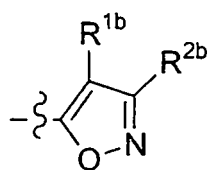
20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IIb):



40 o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas, puede usarse en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en la que:

el anillo A es





;

R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl o OH;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{3d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_2O(i\text{-}Pr)$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, $-OCH(Me)CH_2O(t\text{-}Bu)$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-2-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o $-OCH(Et)(piridin-4-il)$ o;

R^3 , R^{3a} , R^{3c} , R^4 , R^{4a} , R^{4c} , R^5 , R^{5a} , R^{5c} y R^{5d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, $-OCH(Me)CH_2O-t\text{-}Bu$, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_3NMe_2$, $-O(CH_2)_4NMe_2$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, CN, NH₂, NMe₂, $-CH_2NMe_2$, NEt₂, $-NHPh$, $-N(Me)Ph$, $-NH(4\text{-}OMe\text{-}Ph)$, $-NH(2\text{-}CF_3\text{-}Ph)$, $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$, $-CH(Me)N(Me)(3\text{-}CF_3\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(furan\text{-}2\text{-}ilmetilo)$, $-CH(Me)N(Me)(tien\text{-}2\text{-}ilmetilo)$, $-CH(Me)OH$, $-CH(Me)O(i\text{-}Pr)$, $-CH(Me)O(i\text{-}Bu)$, $-CH(Me)O(3\text{-}CF_3\text{-}Bn)$, $-CH(Me)O(4\text{-}CF_3\text{-}Bn)$, $-CH(Me)O(1\text{-}Bn\text{-}pirrolidin\text{-}3\text{-}ilmetilo)$, $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-CH(Me)OBn$, $-CH(Me)O(4\text{-}i\text{-}Pr\text{-}Bn)$, $-CH(Me)O(4\text{-}OPh\text{-}Bn)$, $-CH(Me)O(3,5\text{-}diCl\text{-}Bn)$, $-CH(Me)OCH_2(1\text{-}Bn\text{-}piperidin\text{-}4\text{-}ilo)$, $-CH_2NHBn$, $-CH_2NH(4\text{-}CF_3\text{-}Bn)$, $-CH_2N(Me)Bn$, $-CH(Me)NHCH_2\text{-}piridin\text{-}2\text{-}ilo$, $-CH(Me)NHCH_2\text{-}piridin\text{-}4\text{-}ilo$, $-CH(Me)NHCH_2(6\text{-}Cl\text{-}piridin\text{-}3\text{-}ilo)$, $-CH(Me)N(Me)(i\text{-}Bu)$, $-CH(Me)N(Me)Bn$, $-CH(Me)N(Me)(4\text{-}OMe\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4\text{-}F\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3\text{-}Cl\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4\text{-}Cl\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3,4\text{-}diCl\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Me)CH_2CH_2Ph$, $-CH(Me)N(Me)CH_2\text{-}piridin\text{-}2\text{-}ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2\text{-}piridin\text{-}3\text{-}ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2\text{-}piridin\text{-}4\text{-}ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2\text{-}furan\text{-}2\text{-}ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2\text{-}tien\text{-}2\text{-}ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2\text{-}(5\text{-}Me\text{-}tien\text{-}2\text{-}ilo)$, $-CH(Me)N(Me)CH_2\text{-}(5\text{-}Cl\text{-}tien\text{-}2\text{-}ilo)$, $-CH(Me)N(Et)Bn$, $-CH(Me)N(Et)(4\text{-}Me\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Et)(2\text{-}Cl\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CN$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CH_2OH$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CO_2Me$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CONMe_2$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CON(Me)Bn$, $-CH(Me)\text{-}isoindolin\text{-}2\text{-}ilo$, $-CH(Me)\text{-}(1,2,3,4\text{-}tetrahydroisoquinolin\text{-}2\text{-}ilo)$, $-CH(Me)(4\text{-}Bn\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}ilo)$, $-C(CF_3)_2OH$, $-COMe$, $CO_2Et\text{-}CH_2CO_2Me$, $-C(Me)_2CO_2Me$, $-O(CH_2)_5CO_2E\text{-}O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, Ph, 2- CH_2OH -Ph, 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 3- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 4- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-il, 1H-pirazol-1-il, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-il, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-il, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-il, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-il, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-il, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-(piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-

ES 2 340 179 T3

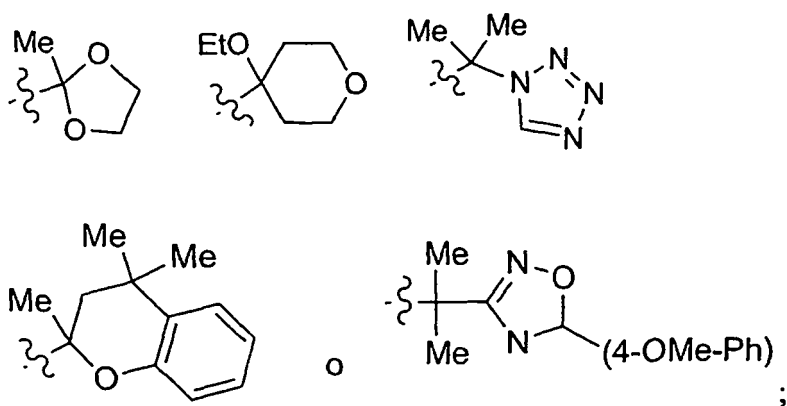
2-il)metoxi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con el grupo seleccionado de: -CO₂Me, -CH₂OH y -CH₂OMe;

R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R^{5c} y R^{5d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Me o OMe;

alternativamente, R¹ + R², R² + R³, R³ + R⁴, R⁴ + R⁵, R^{1a} + R^{2a}, R^{2a} + R^{3a}, R^{3a} + R^{4a}, R^{4a} + R^{5a}, R^{1b} + R^{2b}, R^{1c} + R^{3c}, R^{2c} + R^{3c}, R^{2d} + R^{3d}, R^{3c} + R^{4c} o R^{4c} + R^{5c} se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 grupo carbonilo y 0-3 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

R⁶ es -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o -(CH₂)_n-piridilo sustituido con 0-3 R^{6a};

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, OH, SMe, S(*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -C(Me)₂OPr, -CHMeO(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂OBu, -C(Me)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Me)(OMe)CH₂OMe, -C(Me)₂O(CH₂)₂N(*i*-Bu)₂, -C(Me)₂O(CH₂)₂S(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(furan-2-ilmetilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(piridin-2-ilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(piridin-2-ilo), -C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(*t*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(*t*-Bu), -C(Et)₂OH-C(Pr)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, -C(Et)₂OPr, COMe, C(Ph), CO₂Me, CO₂Et, -NH(*i*-Bu), -CH=CHCO₂(*t*-Bu), -OCH₂CO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, Ph, Bn, naftilo, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo, 1-*i*-Bu-piperidin-4-ilo, 1-neopentil-piperidin-4-ilo, 1-COPh-piperidin-4-ilo, -SiMe₃,



alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

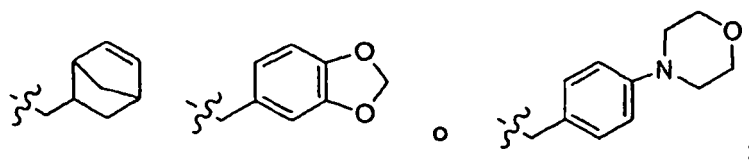
R⁷ es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H;

R⁸ es H, Me, Cl, Br, CN o CF₃;

R⁹ es H o Me;

R¹⁰ es H o Me;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, OMe, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Obencilo, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂fenilo, -S(O)₂bencilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, -CH₂CH(Me)Ph, 1H-pirrol-2-ilmetilo, 1-Me-pirrol-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, 2-F-Bn, 2-OH-Bn, 2-CN-Bn, 3-CN-Bn, 4-CN-Bn, 4-OMe-Bn, 4-CO₂Me-Bn



ES 2 340 179 T3

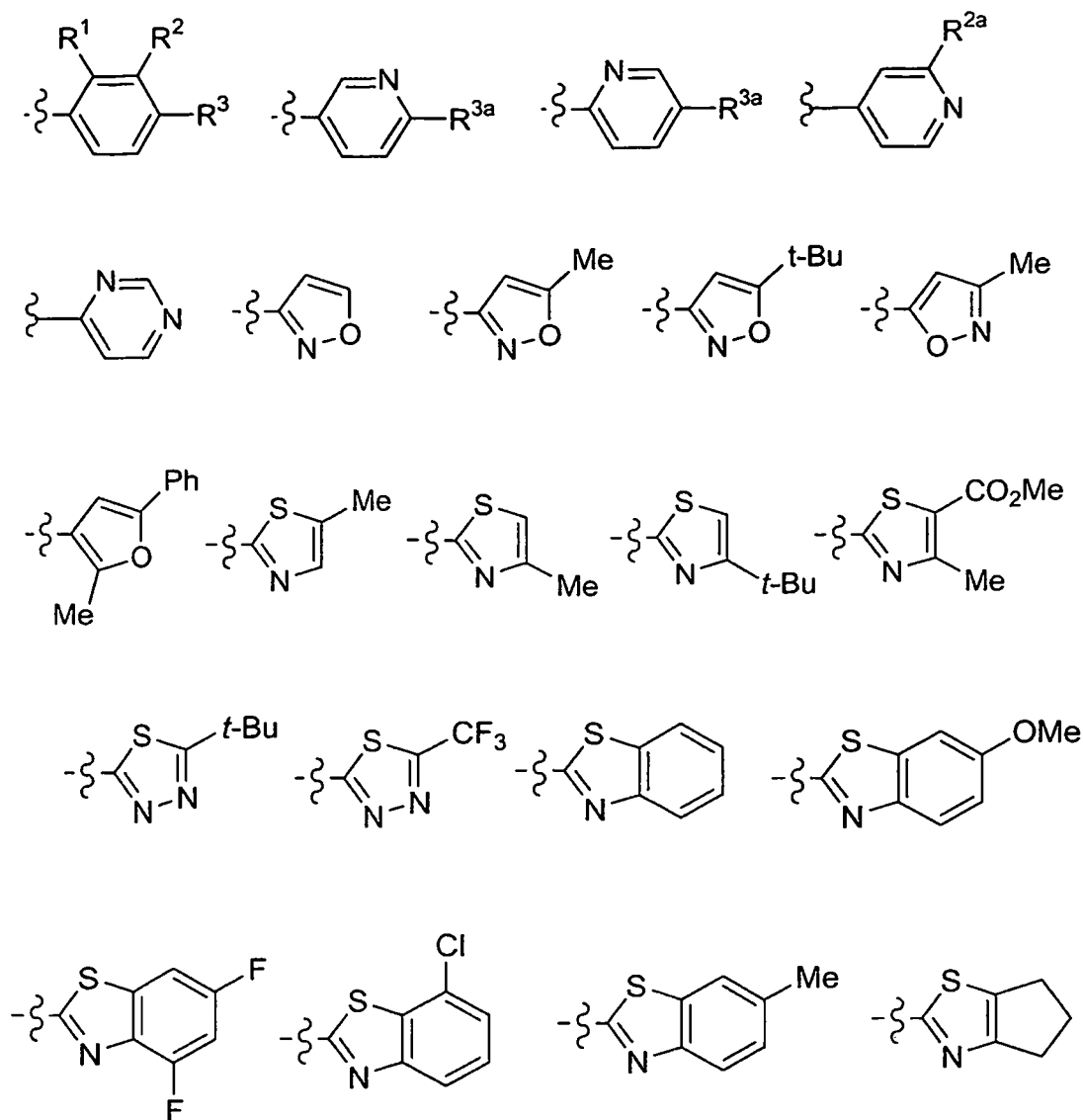
R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o bencilo;

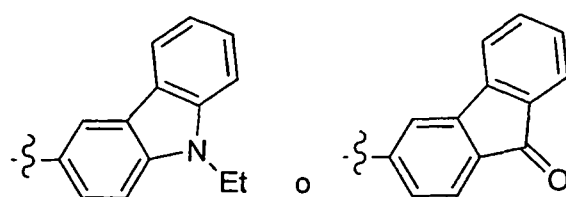
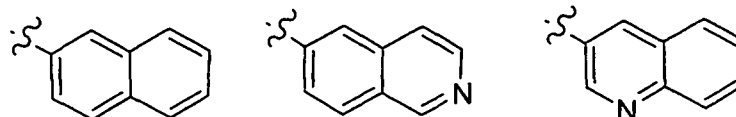
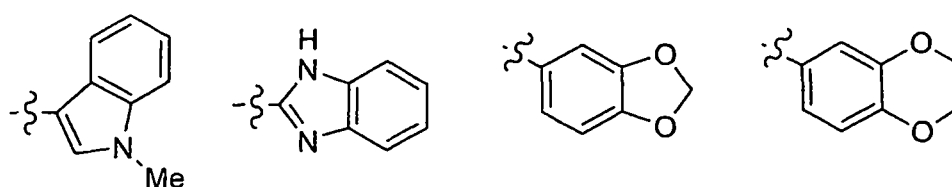
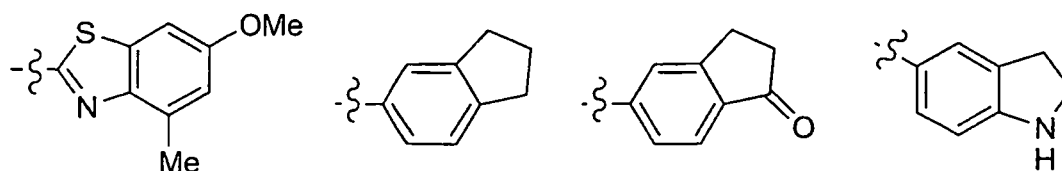
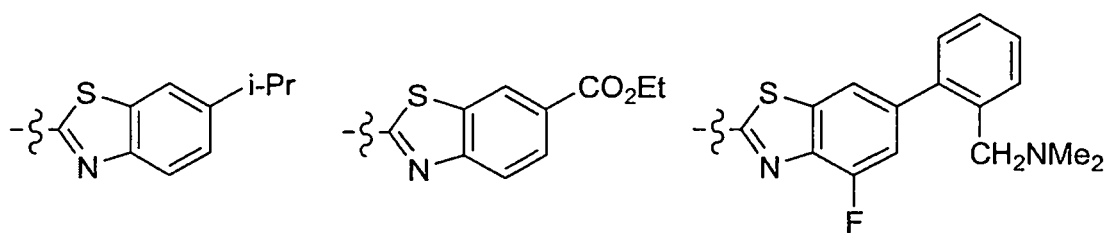
n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2; y

p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IIb) puede usarse en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en la que:

el anillo A es





;

55 R^1 es H o F;

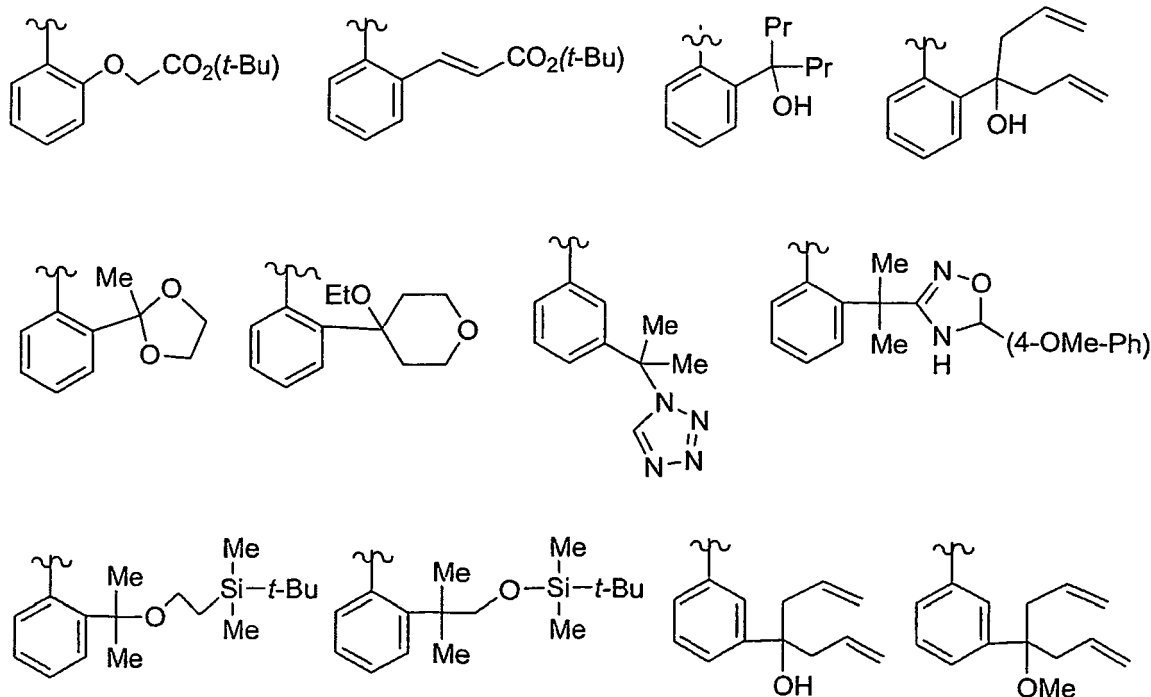
60 R^2 es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_2O(i\text{-}Pr)$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, $-OCH(Me)CH_2O(t\text{-}Bu)$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3- NMe_2 -benzoxi, 2- CF_3 -benzoxi, 3- OCF_3 -benzoxi, 4- OCF_3 -benzoxi, 4- CO_2Me -benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-2-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o $-OCH(Et)(piridin-4\text{-ilo})$;

R^{2a} es F, Cl, Br, Me o *t*-Bu;

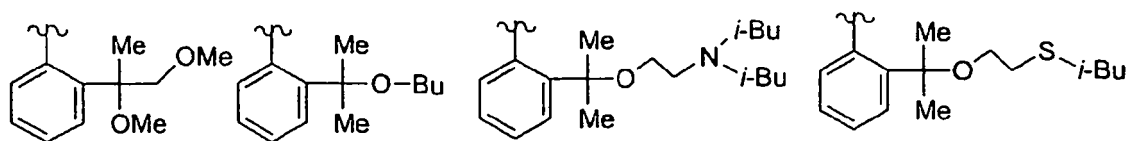
R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*Bu*, O-*t*-Bu, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCHF₂, OCF₃, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₃NMe₂, -O(CH₂)₄NMe₂, -OCH(Et)CH₂OMe, CN, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH(Ne)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), -C(Me)₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, Ph, 2-CH₂OH-Ph, 2-CH₂N(Me)2-Ph, 3-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Me)₂-Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 1-CH₂OH-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo, ciclohexilo, 1-CO₂Me-ciclohexilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo o -OP(O)(OEt)₂;

R^{3a} es Me, Cl, CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi, o 2-CF₃-fenoxi;

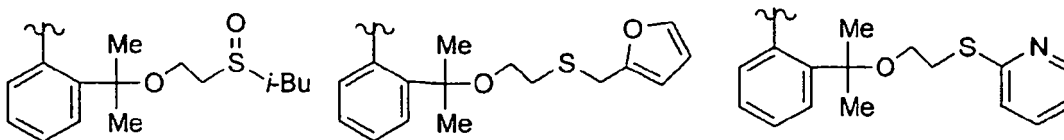
R⁶ es 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 2-Et-Ph, 3-Et-Ph, 2-Pr-Ph, 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 2-*i*-Bu-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 3-*t*-Bu-Ph, 2-vinil-Ph, 2-isopropenil-Ph, 3-isopropenil-Ph, 3-Br-Ph, 2-I-Ph, 2-SMe-Ph, 2-S(*i*-Pr)-Ph, 2-C(Me)₂CN-Ph, 2-CF₃-Ph, 3-CF₃-Ph, 2-OCF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 3-Ph-Ph, 2-Bn-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 3-SiMe₃-Ph, 2-C(Me)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂OEt-Ph, 2-C(Me)₂OPr-Ph, 2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OH-Ph, 2-C(Et)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OEt-Ph, 2-C(Et)₂OPr-Ph, 3-COPh-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 3-CO₂Et-Ph, 2-NH(*i*-Bu)-Ph, 2-ciclopropil-Ph, 2-ciclopentil-Ph, 2,3-dimetoxi-Ph, 2,3-diCl-Ph, 2,6-diMe-Ph, 2-Me-5-F-Ph, 2-*i*-Pr-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-4-Me-Ph, 2-*t*-Bu-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-6-CN-Ph, 2-F-3-CF₃-Ph, 2-F-5-CF₃-Ph, 2-Cl-5-CF₃-Ph, 2-COMe-3-F-Ph, 2-CO₂Me-3-F-Ph, 2-CF₃-Bn, 1-naftilo,



5

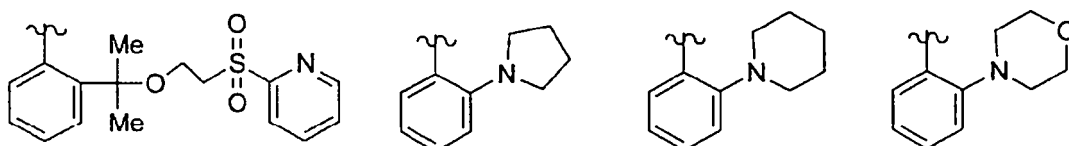


10



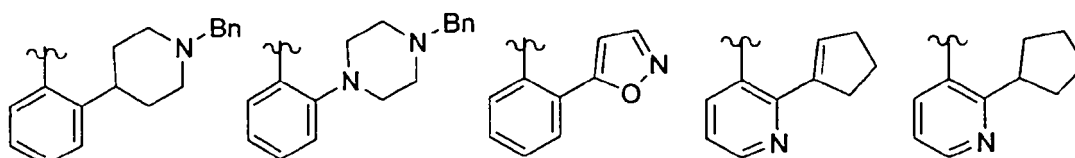
15

20



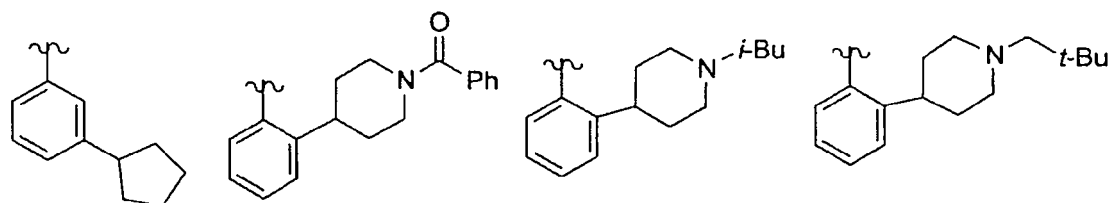
25

30



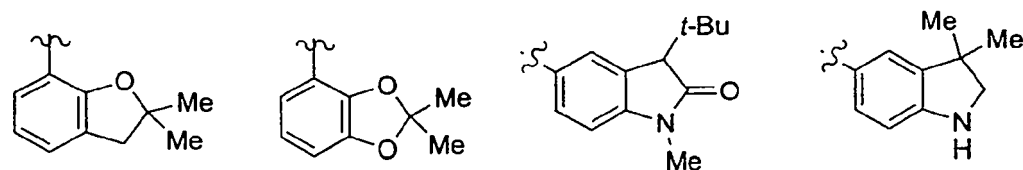
35

40



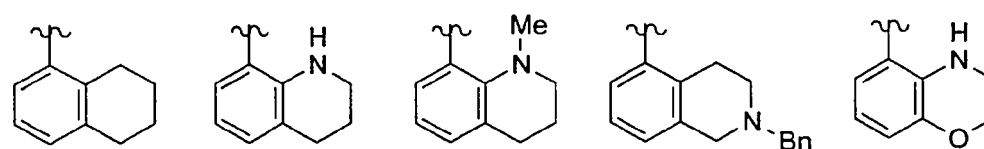
45

50

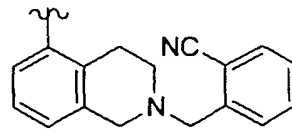
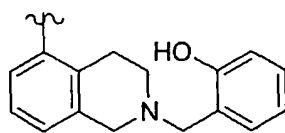
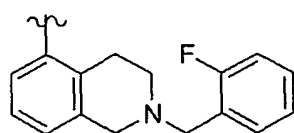
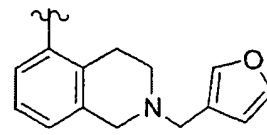
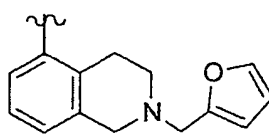
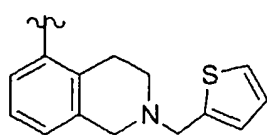
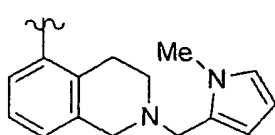
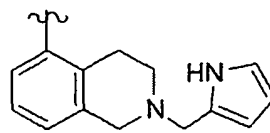
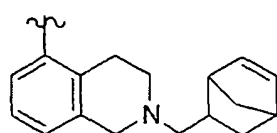
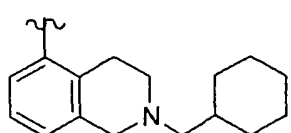
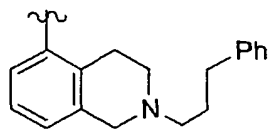
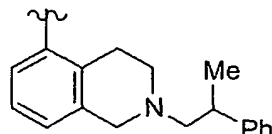
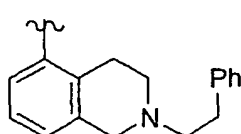
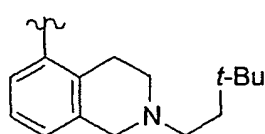
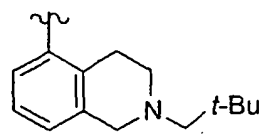
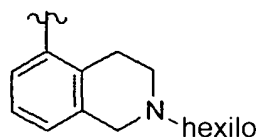
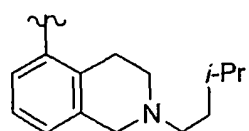
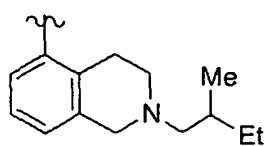
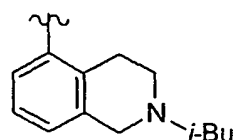
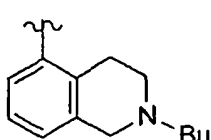
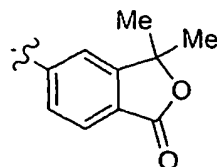
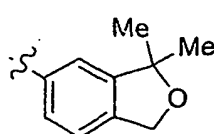
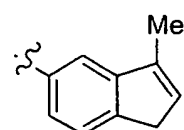
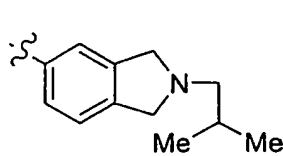
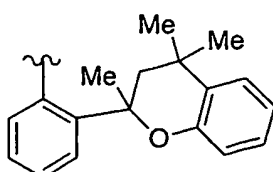
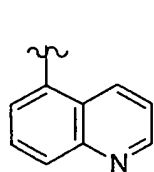


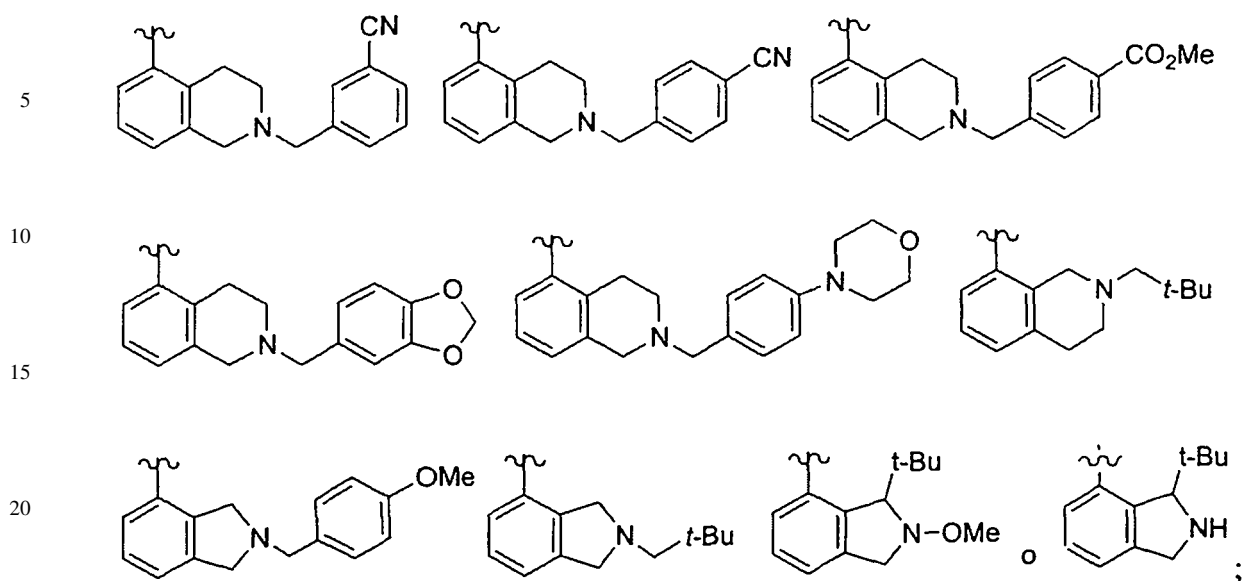
55

60



65



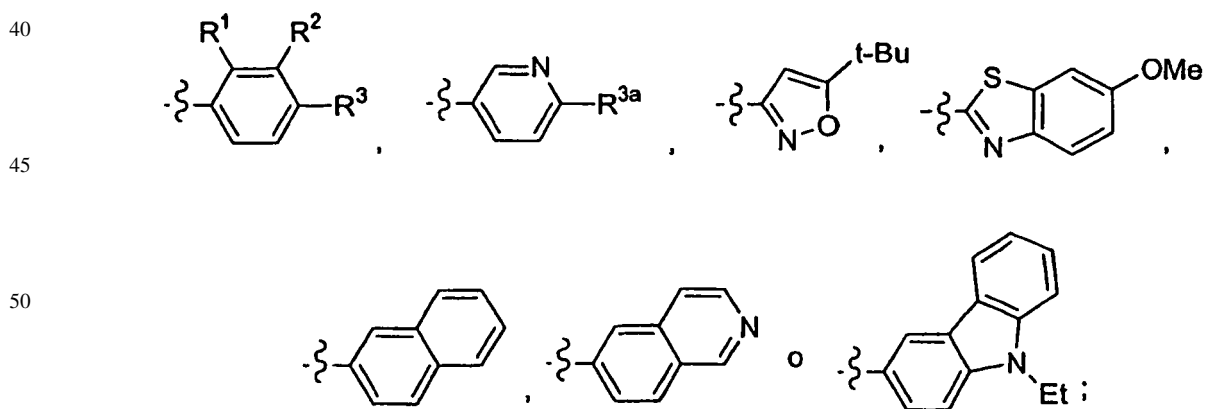


25 R^7 es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H; y
 R^8 es H, Me, Cl, Br, CN o CF₃.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o forma de solvato de la misma.

35 En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ia), o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas, en la que:

el anillo A es



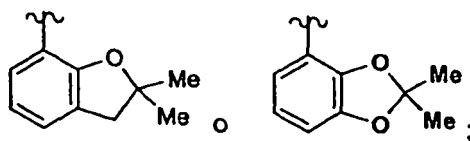
R^1 es H o F;

R^2 es H, F, Cl o CF₃;

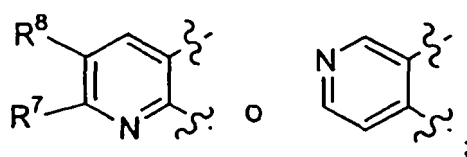
60 R^3 es H, F, Cl, Me, Et, Pr, Bu, *i*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, OBu, O-*t*-Bu, isopentoxi, neohehexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCF₃, NMe₂, NEt₂, -NHPh, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, ciclohexilo, Ph, 2-N(Me)₂CH₂-Ph, fenoxi, Bn, 3-OMe-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, N-morfolinilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazolilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-il-metoxi, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo o 1-CO₂Me-ciclohexilo;

R^{3a} es CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi;

R⁶ es 2-Pr-Ph, 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 3-Et-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 3-*t*-Bu-Ph, 2-CF₃-Ph, 3-CF₃-Ph, 2-OCF₃-Ph, 3-Ph-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 2-ciclopentil-Ph,



el anillo B es



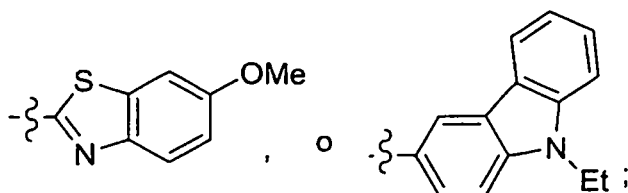
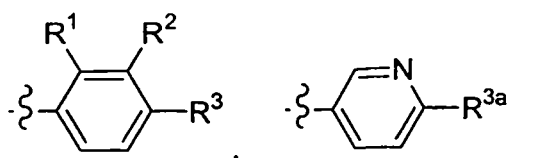
R⁷ es H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe o NHMe;

R⁸ es H, Me, Cl o CN; y

Y es O, S o NH.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ia), o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas, en la que:

el anillo A es



R¹ es H o F;

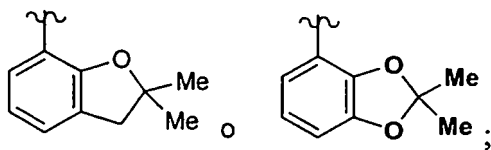
R² es H o F;

R³ es H, F, Cl, Me, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*Bu*, O-*t*-Bu, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, OCF₃, NMe₂, NEt₂, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, ciclohexilo, Ph, 2-N(Me)₂CH₂-Ph, fenoxi, Bn, 3-OMe-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, N-morfolinilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazolilo, N-Bn-piperazin-4-ilo, N-piperidinilo, N-Bn-piperidin-4-il-metoxi, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo o 1-CO₂Me-ciclohexilo;

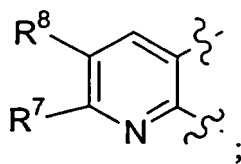
ES 2 340 179 T3

R^{3a} es -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi;

R⁶ es 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-CF₃-Ph, 2-OCF₃-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 2-ciclopentil-Ph,



el anillo B es



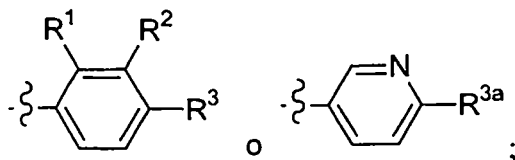
R⁷ es H, Cl, CN, OMe o NHMe;

R⁸ es H, Me, Cl o CN; y

Y es O o NH.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ia), o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos, en la que:

el anillo A es



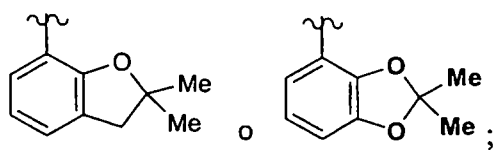
R¹ es H o F;

R² es H o F;

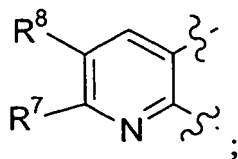
R³ es Cl, Me, *t*-Bu, OPr, O-*i*-Pr, OBu, O-*t*-Bu, OCF₃, isopentoxi, neohexoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexiletoxi, NMe₂, Ph, 2-N(Me)₂CH₂-Ph, 2,4-diF-benzoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazolilo, N-Bn-piperazin-4-ilo, N-piperidinilo, N-Bn-piperidin-4-il-metoxi, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo o 1-CO₂Me-ciclohexilo;

R^{3a} es -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi;

R⁶ es 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 2-ciclopentil-Ph,



el anillo B es



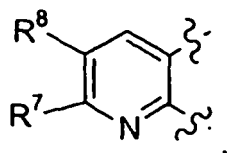
R⁷ es H, Cl o CN;

R⁸ es H, Me, Cl o CN; y

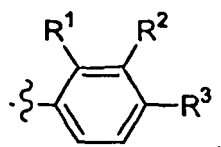
Y es O.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos en los que: Y es O.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos en los que: el anillo B es



En otra realización, la presente invención incluye compuestos en los que: el anillo A es



En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o forma de profármaco de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento novedoso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o forma de solvato de la misma.

En otra realización, la presente invención proporciona un producto intermedio novedoso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o forma de solvato de la misma.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionados de abridores de canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anti-coagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes anti-hipertensores, inhibidores de la ATPasa, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de sustitución de hormonas, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes contra la obesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes de hormonas de crecimiento y/o secretagogos de hormonas de crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes y terapias del perfil de lípidos, y agentes que imitan el preacondicionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionados de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anti-coagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueador de los canales de calcio, un agente hipocolesterolemizante/hipolipemizante, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionados de warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenac, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador tisular del plasminógeno, activador tisular del plasminógeno modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor ET, antagonistas duales del receptor ET/AII e inhibidores de la vasopectidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, o un agente antitrombótico seleccionado de anticoagulantes seleccionados de inhibidores de trombina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa, y agentes antiplaquetarios seleccionados de bloqueadores de GPIIb/IIIa, otros antagonistas de P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, y aspirina, o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) es (son) un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para la preparación de un medicamento para uso en la modulación de la reactividad plaquetaria.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que está constituido por trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades del corazón.

En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que está constituido por angina inestable, un síndrome coronario agudo, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas prostéticas u otros implantes, (b) sondas permanentes, (c) prótesis endovasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis, u (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve trombosis.

Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con agente(s) terapéutico(s) adicional(es) en el tratamiento de un trastorno tromboembólico. El (Los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se seleccionan de abridores de canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de la ATPasa, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de sustitución de hormonas, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes contra la obesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes de hormonas de crecimiento y/o secretagogos de hormonas de crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes hipocolesterolemizantes/hipolipemizantes y terapias del perfil de lípidos, y agentes que imitan el precondicionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico, o una combinación de los mismos.

El (Los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede(n) seleccionarse de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueador de los canales de calcio, un agente hipocolesterolemizante/hipolipemizante, o una combinación de los mismos.

El (Los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) también puede(n) seleccionarse de warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador tisular del plasminógeno, activador tisular del plasminógeno modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa, o una combinación de los mismos.

El (Los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) también puede(n) seleccionarse de un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor ET, antagonistas duales del receptor ET/AII e inhibidores de la vasopectidasa, o un agente antitrombótico seleccionado de un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, y aspirina, o una combinación de los mismos.

El (Los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede(n) ser un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

El (Los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede(n) ser el (los) agente(s) antiplaquetario(s) clopidogrel y/o aspirina.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

En otra realización, la presente invención proporciona un producto novedoso de fabricación que comprende:

- (a) un primer recipiente;
- (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y,
- (c) un prospecto que establece que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un producto novedoso de fabricación, que comprende además:

- (d) un segundo recipiente;

en el que los componentes (a) y (b) están localizados dentro del segundo recipiente y el componente (c) está localizado dentro o fuera del segundo recipiente.

En otra realización, la presente invención proporciona un producto novedoso de fabricación que comprende:

- (a) un primer recipiente;
- (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y,
- (c) un prospecto que establece que la composición farmacéutica puede usarse en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un producto novedoso de fabricación que comprende además:

- (d) un segundo recipiente;

en el que los componentes (a) y (b) están localizados dentro del segundo recipiente y el componente (c) está localizado dentro o fuera del segundo recipiente.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o los atributos esenciales de la misma. Esta invención engloba todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención anotados en este documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse conjuntamente con cualquier otra realización o realizaciones para describir más realizaciones preferidas adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, cualquier elemento de una realización pretende combinarse con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

10 Definiciones

Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es muy conocido en la técnica cómo se preparan las formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Los isómeros geométricos de dobles enlaces tales como olefinas y dobles enlaces C=N también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos aquellos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas racémicas separadas. Se proponen todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o forma isomérica. Todos los procedimientos usados para preparar compuestos de la presente invención y productos intermedios preparados a este respecto se consideran que son parte de la presente invención. Todos los tautómeros de compuestos mostrados o descritos también se consideran que son parte de la presente invención.

Lo siguiente son definiciones de términos usados en esta memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en este documento se aplica a ese grupo o término en toda la presente memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es inferior a aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750 u 800 gramos por mol. Preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 800 gramos por mol. Más preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 750 gramos por mol. Incluso más preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 700 gramos por mol.

El término “sustituido” como se usa en este documento significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado está sustituido con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal de los átomos designados, y que la sustitución produzca un compuesto estable. Si un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Si se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, entonces se indica que el átomo de carbono del grupo carbonilo o un átomo de carbono del doble enlace es parte (es decir, está dentro) del anillo. Dobles enlaces de anillo como se usa en este documento son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

En casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, éstos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por tanto, todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran que cubren tanto el derivado de nitrógeno mostrado como su N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^{2b}, R^{8b}, etc.) se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R^{2b}, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R^{2b} y R^{2b} en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^{2b}. Por tanto, las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si aquellas combinaciones producen compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces aquel sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Si se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por el que aquel sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces aquel sustituyente puede unirse mediante un átomo cualquiera en aquel sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si aquellas combinaciones producen compuestos estables.

Como se usa en este documento, “alquilo” o “alquilen” pretende incluir grupos alifáticos de hidrocarburos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo,

“alquilo C₁-C₁₀” (o alquilenilo) pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, “alquilo C₁-C₆” denota alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

“Alquenilo” o “alquenileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburos de una configuración tanto lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquenilo C₂-C₆” (o alquenileno) pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

“Alquinilo” o “alquinileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburos de una configuración tanto lineal como ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquinilo C₂-C₆” (o alquinileno) pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo ciclados que incluyen sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Ejemplo de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

“Alcoxi” o “alquiloxi” representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. Por ejemplo, “alcoxi C₁-C₆” (o alquiloxi) pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. Similarmente, “alquiltio” o “tioalcoxi” representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo metil-S-, etil-S- y similares.

“Halo” o “halógeno” como se usa en este documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y “contraión” se usa para representar especies pequeñas cargadas negativamente tales como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

“Haloalquilo” pretende incluir grupos alifáticos de hidrocarburos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo C_vF_w en la que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)). Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen “fluoroalquilo” que pretende incluir grupos alifáticos de hidrocarburos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

“Haloalcoxi” o “haloalquiloxi” representa un grupo haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. Por ejemplo, “haloalcoxi C₁-C₆” pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares. Similarmente, “haloalquiltio” o “tiohaloalcoxi” representa un grupo haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

Como se usa en este documento, “carbociclo” pretende significar cualquier monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros estables, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático. Ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo e indanilo. Cuando se usa el término “carbociclo” pretende incluir “arilo”.

Como se usa en este documento, el término “carbociclo bicíclico” o “grupo carbocíclico bicíclico” pretende significar un sistema de anillo carbocíclico de 9 ó 10 miembros estable que contiene dos anillos condensados y está constituido por átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo de benceno condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo lateral en cualquier átomo de carbono que produzca una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en este documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en este documento, el término “arilo”, “arilo C₆-C₁₀” o “residuo aromático” pretende significar un resto aromático que contiene, si se especifica, el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo fenilo o naftilo. A menos que se especifique lo contrario, “arilo”, “arilo C₆-C₁₀” o “residuo aromático” puede estar sin sustituir

o sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados de H, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Como se usa en este documento, el término “heterociclo” o “grupo heterocíclico” pretende significar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros estables que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que está constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que está constituido por N, O y S; y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente a -NO-, -SO- o -SO₂-. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un átomo de nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1 estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a 1. Si se usa el término “heterociclo” pretende incluir heteroarilo.

Como se usa en este documento, el término “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende significar un hidrocarburo aromático monocíclico y policíclico estable que incluye al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo preferidos son anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclicos de 7, 8, 9 ó 10 miembros estables que están constituidos por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que está constituido por N, NH, O y S. Debe destacarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no sea superior a 1. Grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, S-óxido de 2,3-dihidrobenzotienilo, S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotienilo, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínico, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolopiridinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínico, indolilo, isatinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínico, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Como se usa en este documento, el término “heterociclo bicíclico” o “grupo heterocíclico bicíclico” pretende significar un sistema heterocíclico de 9 ó 10 miembros de anillo estable que contiene dos anillos condensados y está constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que está constituido por N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benceno, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benceno cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en este documento puede estar sustituido en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1 estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a 1.

Ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina.

También se incluyen compuestos de anillos condensados y espirocompuestos que contienen, por ejemplo, los carbociclos o heterociclos anteriores.

Los anillos unidos por puentes también están incluidos en la definición de carbociclo o heterociclo. Un anillo unido por puentes se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido por puentes, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término “farmacéuticamente aceptable” se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance de la opinión médica razonable, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en este documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de ácido o base de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418.

Los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos, pueden existir en su forma tautómera en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reorganizan. Debe entenderse que todas las formas tautómeras, en tanto que pueden existir, están incluidas dentro de la invención. Adicionalmente, los compuestos inventivos pueden tener isómeros *trans* y *cis* y pueden contener uno o más centros quirales, existiendo por tanto en formas enantioméricas y diaestereoméricas. La invención incluye todos aquellos isómeros, además de mezclas de isómeros *cis* y *trans*, mezclas de diaestereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se quiere indicar uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diaestereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos enantioméricos o diaestereoméricos, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, por cristalización cromatográfica o fraccionada. Los compuestos inventivos pueden estar en la forma libre o de hidrato.

Los compuestos radiomarcados de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos están sustituidos con un isótopo radiactivo de este átomo (por ejemplo, C sustituido con ¹³C o con ¹⁴C; y los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio), también se proporcionan en este documento. Tales compuestos tienen una variedad de posibles usos, por ejemplo, como patrones y reactivos en la determinación de la capacidad de un posible fármaco para unirse a proteínas o receptores diana, o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Los compuestos de la presente invención se aíslan y se purifican, preferentemente posterior a su preparación, para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99% de compuesto de la presen-

te invención (“sustancialmente puro”), que luego se usa o se formula como se describe en este documento. Tales compuestos “sustancialmente puros” también se contemplan en este documento como parte de la presente invención.

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halógeno, S(O)₂H o S(O)H.

Los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Diversas formas de profármacos son muy conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos véanse:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, vol. 112, en las págs. 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drugs Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5, “Design and Application of Prodrugs”, por H. Bundgaard, en las págs. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 8, pág. 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 77, pág. 285 (1988); y
- e) N. Kakeya y col, Chem Phar Bull., vol. 32, pág. 692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven de profármacos siendo hidrolizados por sí mismos en el cuerpo para dar compuestos de la presente invención. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que la hidrólisis se produce en muchos casos principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster sea por sí mismo activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquil C₁₋₆-bencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables muy conocidos usados, por ejemplo, en las ciencias de la penicilina y la cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Debe entenderse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la presente invención también están dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

Como se usa en este documento, “tratar” o “tratamiento” cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular cuando aquel mamífero tiene predisposición al estado de enfermedad, pero todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, producir la regresión del estado de enfermedad.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir P2Y₁. “Cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir P2Y₁. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, la inhibición de P2Y₁) de los compuestos cuando se administran en combinación es superior al efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, aumento del efecto antitrombótico o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

La presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan según varios factores que están dentro del ámbito de los expertos en la materia. Éstos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que va a administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica que

se elige como diana. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, además de una variedad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios componentes y aditivos diferentes, además del agente activo, estando tales componentes adicionales incluidos en la formulación por una variedad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., muy conocidas para aquellos expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores que participan en su selección se encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., 1985.

Las abreviaturas que se usan en este documento se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora o horas, "ta" para temperatura ambiente, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "MW" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas de ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "EM-CL" para espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "CCF" para cromatografía en capa fina, "EMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, "CCF" para cromatografía en capa fina, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
i-PrOH	isopropanol
Ph	fenilo
Bn	bencilo
<i>t</i> -Bu	butilo terciario
AcOH	ácido acético
EtOAc	acetato de etilo
2MeS-ADP	2-metiltio-adenosin-difosfato
ADNc	ADN complementario
DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA	dietilpropilamina
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
SBF	suero bovino fetal

ES 2 340 179 T3

	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
	D-PBS	solución salina de Dulbecco tamponada con fosfato
5	Pd/C	paladio sobre carbono
	SCX	intercambiador catiónico fuerte
	THF	tetrahidrofurano
10	TFA	ácido trifluoroacético
	TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
15	EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC	

clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)

Las relaciones de disolución expresan una relación en volumen, a menos que se declare lo contrario. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se presentan en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo sobre gel de sílice según el procedimiento de Still (Still, W. C. y col. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en varias formas conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación junto con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis o por variaciones en los mismos como es apreciado por aquellos expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se efectúan. Aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones propuestas. Esto requerirá algunas veces una opinión para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de procedimiento particular respecto a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Un compendio particularmente útil de procedimientos de síntesis que puede aplicarse a la preparación de compuestos de la presente invención puede encontrarse en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH: New York, 1989. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en ese documento se incorporan por este documento en su totalidad en este documento por referencia.

Los compuestos novedosos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Por tanto, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos a continuación debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección de disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento final, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción que deben ser fácilmente reconocidas por un experto en la materia. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán rápidamente evidentes para un experto en la materia y entonces deberán usarse procedimientos alternativos.

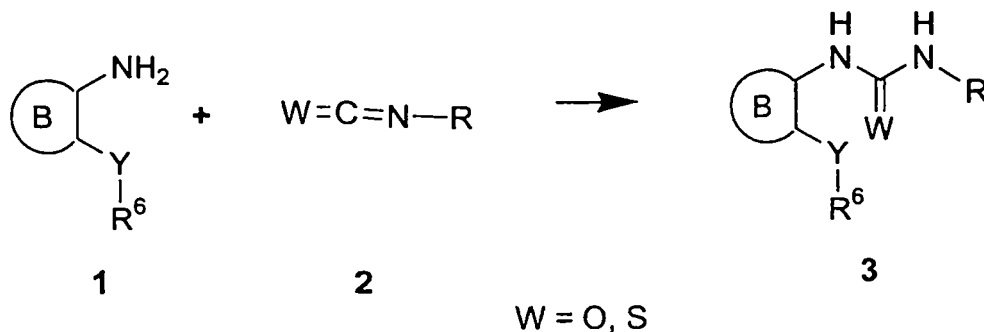
También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una fuente fidedigna que describe las muchas alternativas para el médico diplomado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

Los Esquemas 1-7 describen rutas de síntesis de preparación de compuestos de la invención. Los Esquemas 1 y 2 describen preparaciones de compuestos de la invención a partir de un producto intermedio de amina 1 clave o un producto intermedio de isocianato 4. El Esquema 3 describe una preparación del producto intermedio de isocianato 4 clave a partir de la amina 1 correspondiente. Los Esquemas 4, 5 y 6 describen una preparación de las aminas a partir de materiales de partida comercialmente disponibles. El Esquema 6 elabora otra funcionalización de ureas.

El Esquema 1 describe una preparación de una etapa de ureas y tioureas sustituidas a partir del producto intermedio de amina 1 clave. Los isocianatos e isotiocianatos sustituidos están comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos para un experto

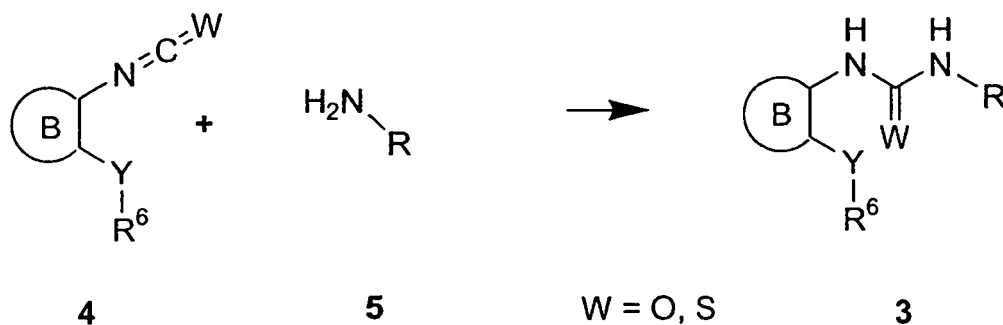
en la materia de la síntesis orgánica. La reacción de un iso(tio)cianato 2 con la amina 1 clave se produce normalmente a temperaturas entre 20°C y 80°C en una variedad de disolventes tales como tetrahydrofurano, dicloroetano o dioxano.

Esquema 1



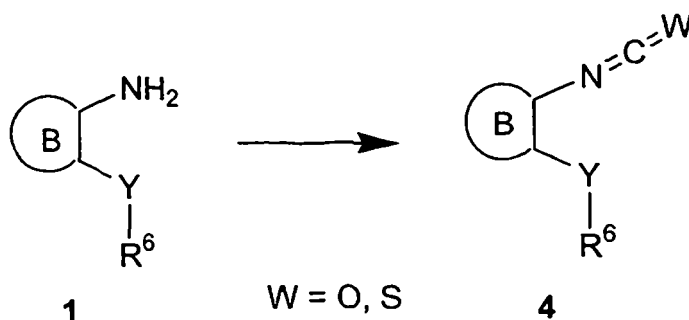
El Esquema 2 describe una preparación de ureas sustituidas a partir del producto intermedio de iso(tio)cianato 4 clave. Las anilinas sustituidas y los compuestos heteroaromáticos sustituidos con amino están comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos para un experto en la materia de la síntesis orgánica. La reacción del isocianato 4 con la anilina 5 se produce normalmente a temperaturas entre 20°C y 80°C en una variedad de disolventes tales como tetrahydrofurano, dicloroetano o dioxano.

Esquema 2



El Esquema 3 explica resumidamente una preparación del producto intermedio de iso(tio)cianato 4 clave. Las anilinas 1, preparadas según los Esquemas 4, 5 y 6, pueden tratarse con un equivalente de fosgeno en un disolvente orgánico tal como CH₂Cl₂, dicloroetano o tolueno para producir el iso(tio)cianato correspondiente. Los equivalentes de (tio)fosgeno incluyen difosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, tiocarbonildiimidazol, cloroformiato de triclorometilo y carbonato de disuccinimidilo.

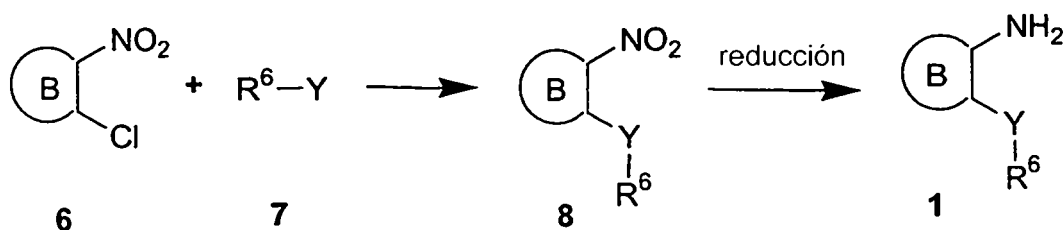
Esquema 3



El Esquema 4 explica resumidamente una posible preparación de derivados de amino **1** que se realiza por sustitución nucleófila aromática seguida por reducción. Los derivados de nitroarilo o derivados de nitroheteroarilo **6** sustituidos en la posición orto con un halógeno (tal como cloro, flúor o bromo) están comercialmente disponibles o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Pueden hacerse reaccionar con nucleófilos tales como alcoholes sustituidos, aminas sustituidas o tioles sustituidos para proporcionar el éter, amina o tioéter correspondiente, respectivamente. Las condiciones de reacción típicas implican la reacción de un nucleófilo y un halonitroderivado en un disolvente orgánico tal como THF, DMF, tolueno, dioxano o n-butanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o DIEA. La temperatura de reacción está normalmente entre la temperatura ambiente y la condición de reflujo. Algunas veces puede usarse radiación microondas para acelerar la velocidad de reacción. La síntesis preferida de éteres diarílicos se realiza por un derivado de oro-cloro-nitroarilo con un fenol sustituido y carbonato de cesio a 80°C en DMF. Las diarilaminas se obtienen preferentemente haciendo reaccionar un derivado de orto-cloro-nitroarilo con una anilina sustituida y trietilamina en butanol a 210°C usando radiación microondas.

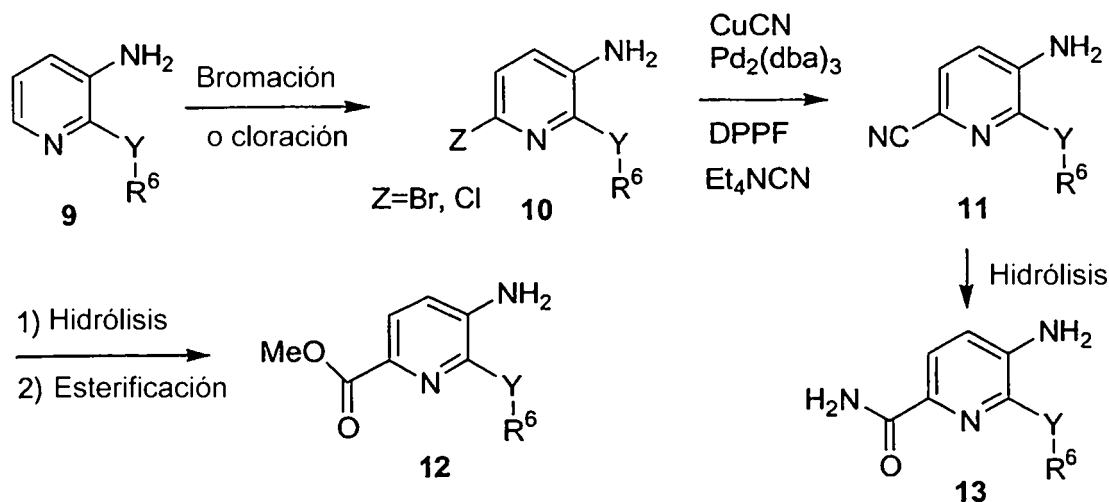
Tras la sustitución nucleófila aromática, el nitroderivado **8** resultante puede reducirse a la anilina correspondiente. Las condiciones normales incluyen hidrogenación en presencia de un catalizador de metal tal como paladio o platino. Otras condiciones incluyen tratamiento con agentes reductores tales como SnCl_2 o polvo de cinc con cloruro de amonio.

Esquema 4



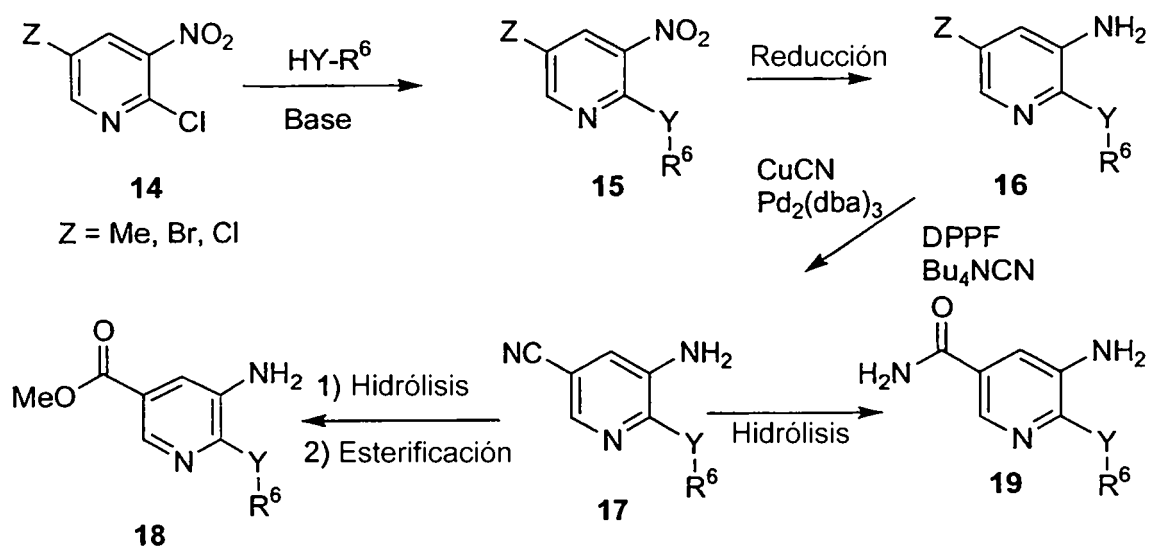
La preparación de piridinaminas sustituidas tales como **10**, **11**, **12** ó **13** se muestra en el Esquema 5. La piridinilamina **9** preparada como se describe en el Esquema 4 puede bromarse o clorarse usando agentes tales como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida en un disolvente orgánico tal como DMF. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente por cianación catalizada por metal. Por ejemplo, la reacción del bromuro **10** ($\text{X}=\text{Br}$) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenacetona)-bispaladio, difenilfosfinaferroceno y cianuro de tetrabutylamonio proporciona el nitrilo **11** correspondiente. El nitrilo resultante puede hidrolizarse al ácido carboxílico correspondiente usando procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tales como tratamiento con hidróxido sódico acuoso. La conversión del ácido carboxílico correspondiente en el éster metílico puede llevarse a cabo mediante tratamiento con trimetilsilildiazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Alternativamente, el nitrilo **11** puede convertirse en el éster **12** y la amida **13** correspondientes por hidrólisis ácida o básica.

Esquema 5



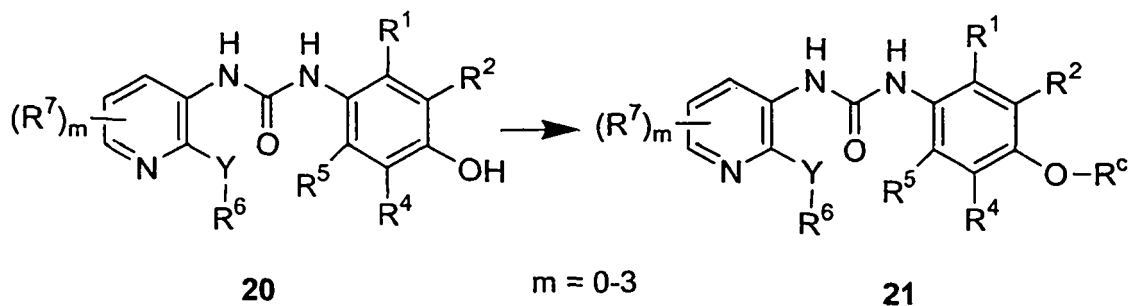
La preparación de piridinaminas sustituidas tales como 16, 17, 18 ó 19 se muestra en el Esquema 6. La nitrocloropiridina 14 puede prepararse como se describe anteriormente para el Esquema 4. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente por cianación catalizada por metal. Por ejemplo, la reacción del bromuro 16 (Z = Br) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenacetona)-bispaladio, difenilfosfinaferroceno y cianuro de tetrabutilamonio proporciona el nitrilo 17 correspondiente. El nitrilo resultante puede hidrolizarse al ácido carboxílico correspondiente usando procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tales como tratamiento con hidróxido sódico acuoso. La conversión del ácido carboxílico correspondiente al éster metílico 18 puede llevarse a cabo mediante tratamiento con trimetilsilildiazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Alternativamente, el nitrilo 17 puede convertirse en la amida 19 correspondiente por hidrólisis ácida o básica.

Esquema 6



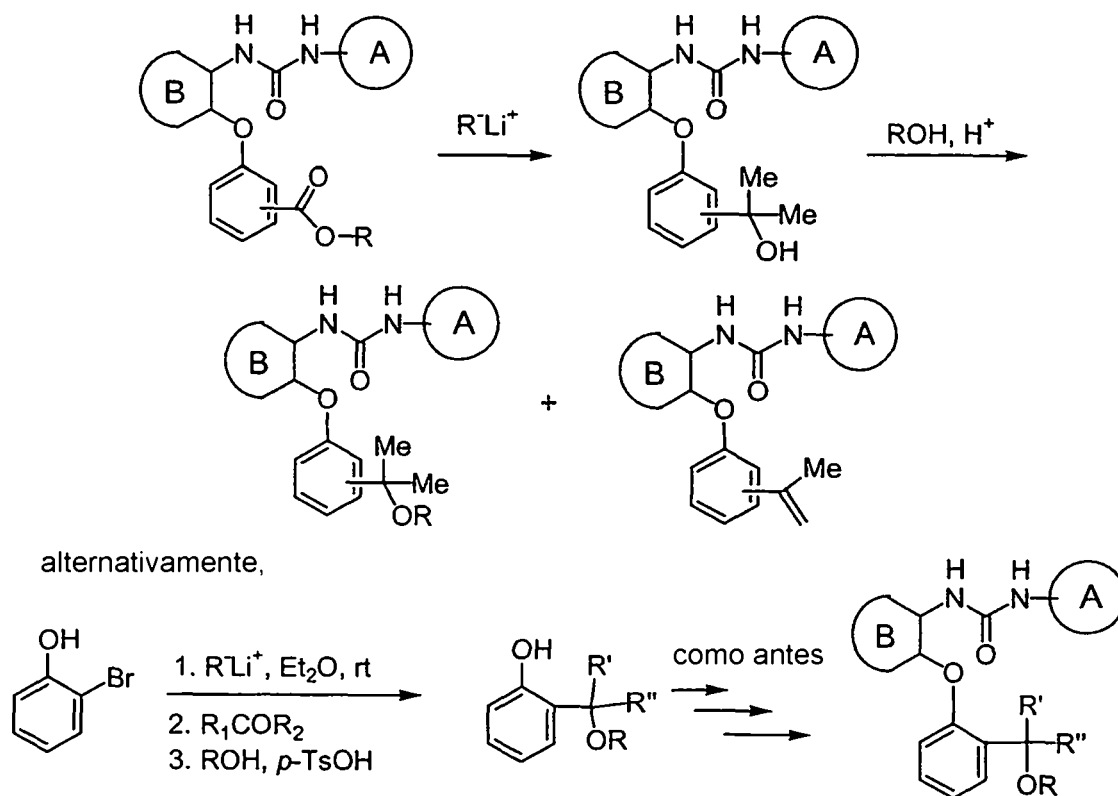
El Esquema 7 describe adicionalmente la funcionalización de la urea 20 mediante alquilación con alcoholes por química de Mitsunobu o por reacción directa con haluros de alquilo. Las condiciones preferidas para la alquilación de tales fenoles implican el tratamiento con un exceso de un alcohol primario o secundario en presencia de un equivalente de azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo o di-*tert*-butilo y en presencia de trifenilfosfina o poliestireno unido a trifenilfosfina. Las reacciones pueden ejecutarse en disolventes tales como tetrahydrofurano, tolueno o diclorometano y de 0°C a 50°C.

Esquema 7

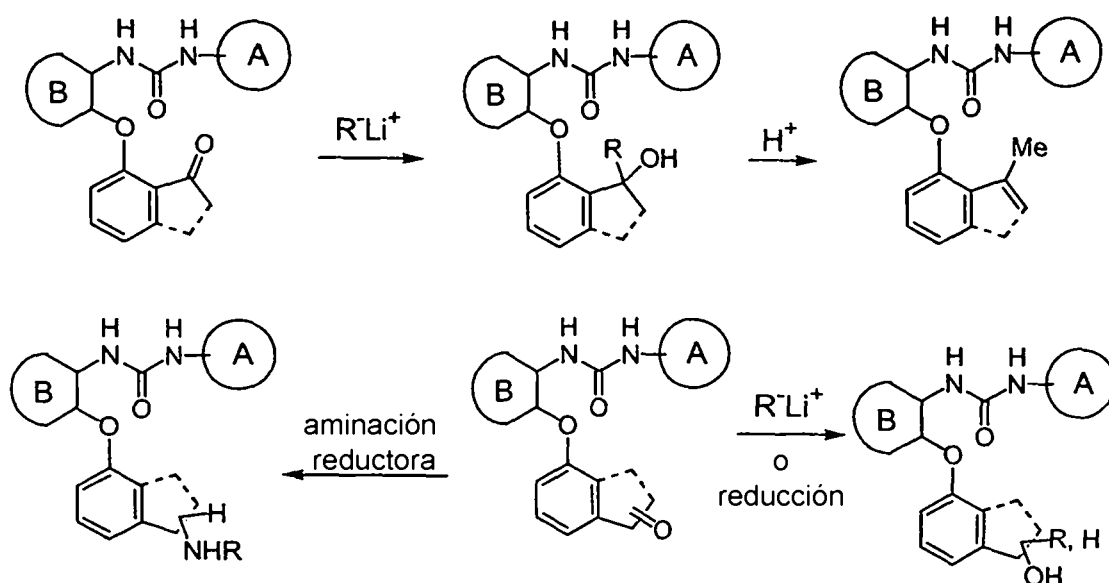


Alternativamente, cuando Y es O, la síntesis de compuestos de la presente invención con variaciones de R⁶ puede prepararse como se demuestra a continuación en los Esquemas 8-13.

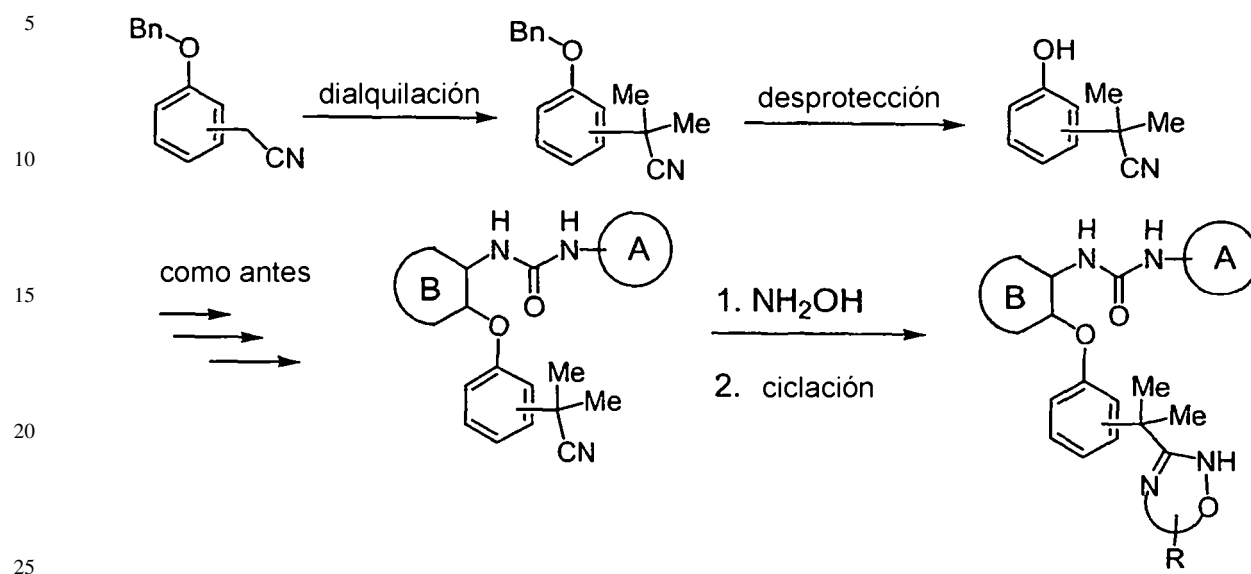
Esquema 8



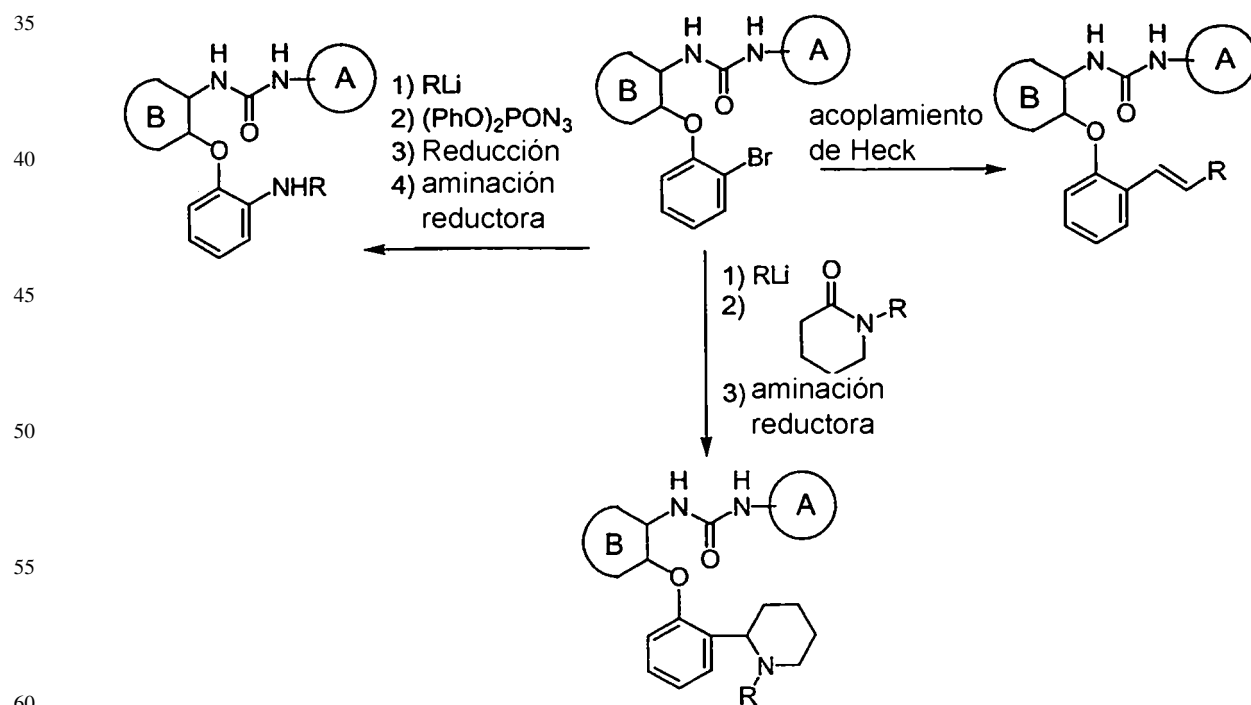
Esquema 9



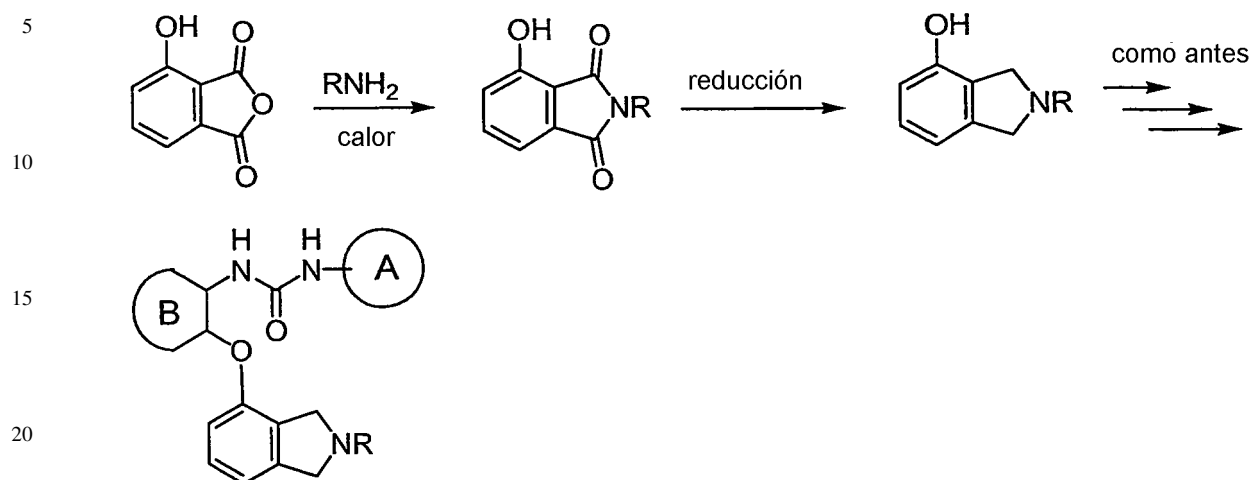
Esquema 10



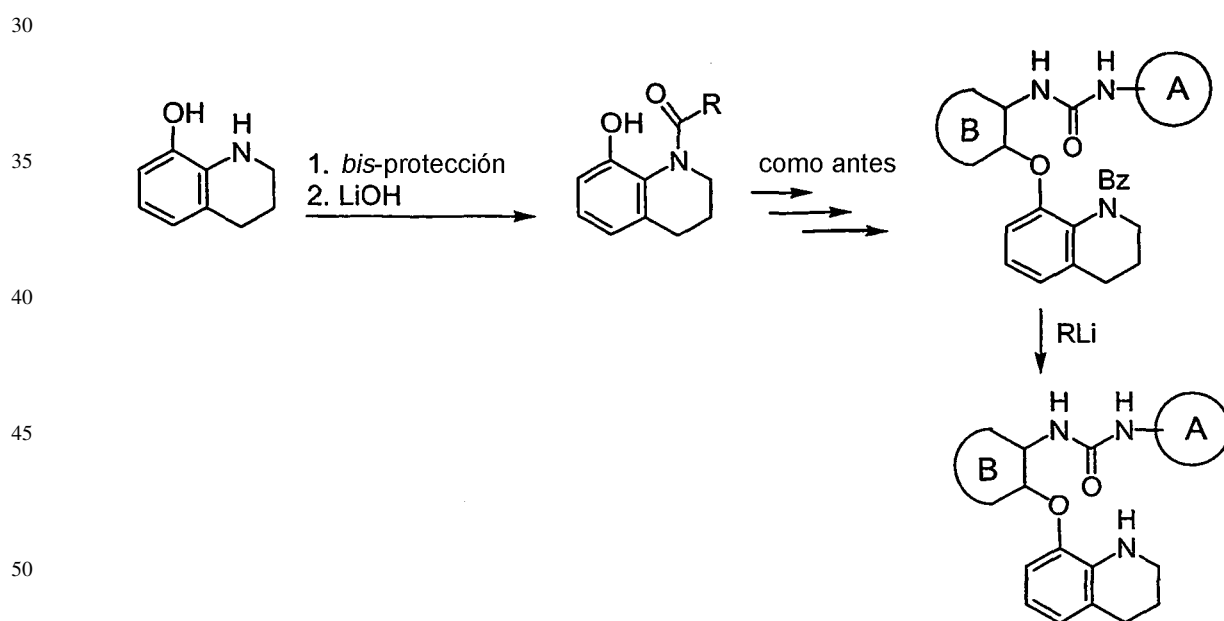
Esquema 11



Esquema 12

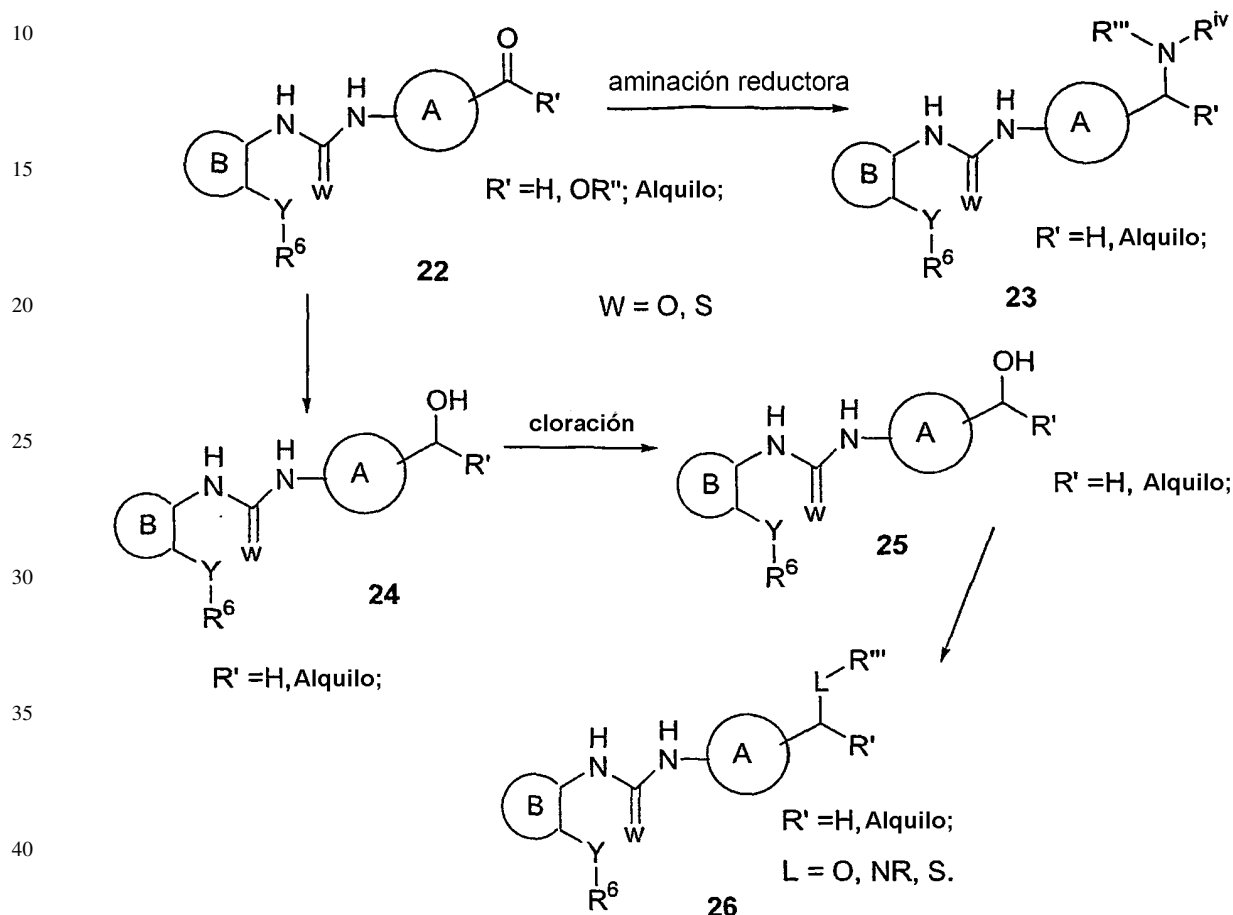


Esquema 13



En una síntesis alternativa de los compuestos de la presente invención, la funcionalización de la cadena lateral puede lograrse como se representa en el Esquema 14. El compuesto 22 preparado según uno de los procedimientos previos se transforma en los compuestos 23 tanto por un procedimiento de aminación reductora clásica como por una secuencia de reacción de dos etapas que implica la formación del compuesto de halógeno intermedio 24. Este compuesto se hace reaccionar con el nucleófilo apropiado para dar los derivados 25 esperados.

Esquema 14



Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa llevada a cabo en un sistema de HPLC analítica Shimadzu ejecutando el software DiscoveryVP usando el Procedimiento A: columna Phenominex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min del 100% de A al 100% de B (A: 10% de metanol, 89,9% de agua, 0,1% de TFA; B: 10% de agua, 89,9% de metanol, 0,1% de TFA, UV 220 nm), Procedimiento B: columna Phenominex Luna C 18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min del 100% de A al 100% de B (A: 10% de acetonitrilo, 89,9% de agua, 0,1% de TFA; B: 10% de agua, 89,9% de acetonitrilo, 0,1% de TFA, UV 220 nm), o Procedimiento C: columna Zorbax SB C 18 (4,6 x 75 mm) eluida a 2,5 ml/min con metanol/agua con H₃PO₄ al 0,2% como un gradiente del 10% al 90% de metanol durante 8 min seguido por mantenimiento al 90% de metanol durante 3 min (UV 220 nm). La purificación de los productos intermedios y los productos finales se llevó a cabo mediante tanto cromatografía normal como de fase inversa. La cromatografía de fase normal se llevó a cabo en un sistema ISCO CombiFlashTM System Sql6x usando cartuchos de SiO₂ precargados eluidos con gradientes de hexanos y acetato de etilo. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando un sistema de HPLC preparativa de Shimadzu ejecutando el software DiscoveryVP en una columna Shim-PackVP-ODS (50L X 20 mm) a 20 ml/min, gradiente de 6 min del 100% de A al 100% de B con el sistema de disolventes usados para la analítica. Los EM-CL se obtuvieron en un sistema de HPLC Shimadzu ejecutando el software DiscoveryVP acoplado a un espectrómetro de masas Waters modelo PlatformLC ejecutando el software MassLynx versión 3.5 usando la misma columna y condiciones que se utilizan para la analítica descrita anteriormente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos desvelados en este documento. Los siguientes ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

1-(4-terc-Butilfenil)-3-(2-(3-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea

- 5 1a. 2-(3-Isopropilfenoxi)-3-nitropiridina: A una disolución de *meta*-isopropilfenol (214 mg, 1,57 mmol) en DMF seca (3 ml) se añadió carbonato de cesio (587 mg, 1,8 mmol) seguido de 2-cloro-3-nitropiridina (237 mg, 1,5 mmol). La mezcla se calentó a 180°C durante 700 s en un microondas Personal Chemistry. La mezcla se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de LiCl al 5% (2 x 1,5 ml), Na₂CO₃ saturado (2 x 1,5 ml), agua (1 x 1,5 ml) y luego se secaron sobre Na₂SO₄. El
- 10 disolvente se eliminó a vacío para dar 1a (338 mg, rendimiento del 87%) como un aceite marrón oscuro; pureza por HPLC: 90%, 2,89 min (Procedimiento B).

- 1b. 2-(3-Isopropilfenoxi)piridin-3-amina: Se disolvió 1a (338 mg, 1,3 mmol) en 1:1 de metanol/acetato de etilo (5 ml) y se añadió una punta de espátula de 10% de Pd/C. La mezcla se hidrogenó a 40 psi (276 kPa) durante 3,5 h.
- 15 El catalizador se eliminó filtrando a través de una almohadilla de Celite®. La eliminación del disolvente proporcionó 1b (267 mg, rendimiento del 90%) como un aceite marrón; pureza por HPLC: 81%, 2,89 min (Procedimiento B); [M+H]⁺: 229,52.

- Ejemplo 1: A 1b (33 mg, 0,14 mmol) se añadió una disolución de *p-terc*-butilfenilisocianato (12 mg, 0,15 mmol) en THF seco (0,75 ml). La mezcla se calentó con agitación a 80°C durante 1 h. Tras la eliminación del disolvente, el producto bruto se disolvió en DMF (0,15 ml) y metanol (1,55 ml) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 1 (21 mg, rendimiento del 30%) como cristales incoloros finos; pureza por HPLC: 95%; 4,38 min (Procedimiento A); [M+H]⁺: 404,67.

25

Ejemplo 2

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

- 30 2a. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-3-nitropiridina: Una disolución de 2-cloro-3-nitropiridina (21,1 g, 133 mmol) en DMF (100 ml) se trató con 2-terc-butilfenol (23,5 ml, 153 mmol) y carbonato de cesio (130 g, 398 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 30 h. La reacción se enfrió hasta ta y la mezcla se vertió en agua (1 l) con agitación. El precipitado amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó en etanol para proporcionar 2a (32,8 g, rendimiento del 90%) como cristales beis; pureza por HPLC: 92%, 3,66 min (Procedimiento A); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 6,93 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,47 (m, 1 H), 8,31 (dd, J=4,82, 1,75 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J=7,89, 1,75 Hz, 1 H).
- 35

- 2b. 2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-ilamina: Se disolvió 2a (7,2 g, 27 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo (160 ml). Se añadió paladio sobre carbón (10%, 360 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno (40 psi (276 kPa)). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se concentró para proporcionar 2b (7,2 g, rendimiento del 100%) como un polvo blanco; pureza por HPLC: 100%, 2,87 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 243,3.
- 40

- Ejemplo 2: A una disolución de 2b (2,42 g, 10 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió gota a gota una disolución de 4-trifluorometoxifenilisocianato (2,21 g, 11 mmol) de THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho de 120 g). La eliminación del disolvente proporcionó el Ejemplo 2 (4 g, rendimiento del 90%) como un polvo blanco; pureza por HPLC: 100%, 4,03 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 446,12; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,41 (s, 9H) 7,09 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,34 (m, 2 H) 7,43 (dd, J=8,25, 5,50 Hz, 1 H) 7,60 (m, 3 H) 7,81 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 9,06 (d, J=8,25 Hz, 1 H).
- 50

Ejemplo 3

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-ciclohexilfenil)urea

- 3a. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-3-isocianatopiridina: A una disolución de 2b (7 g, 29 mmol) y difosgeno (4,7 g, 24 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 1,8-bis[*N,N*-dimetilamino]naftaleno (Proton Sponge, 12,6 g, 57 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (3x), hidróxido sódico acuoso 1 N y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar 3a (7,8 g, 100%) como un sólido beis que se usó sin más purificación; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 6,92 (m, 2 H) 7,22 (m, 2 H) 7,40 (dd, J=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=7,83, 2,02 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J=4,93, 1,64 Hz, 1 H).
- 60

- Ejemplo 3: Una disolución de 3a (100 mg, 0,36 mmol) y 4-ciclohexilanilina (72 mg, 0,41 mmol) en THF se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituroó con etanol y se filtró para proporcionar el Ejemplo 3 (120 mg, rendimiento del 72%) como cristales blancos; pureza por HPLC: 100%, 2,17 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 444,19.
- 65

Ejemplo 4

1-(4-terc-Butoxifenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea

4a. *1-terc-Butoxi-4-nitrobenzeno*: Se añadió 1-fluoro-4-nitrobenzeno (4,2 ml, 40 mmol) a una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (6,7 g, 59 mmol) en DMF (90 ml). La disolución se volvió marrón oscura y se calentó instantáneamente. Después de 1 h a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con éter dietílico:heptano (1:1, 3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó 4a (7,75 g, rendimiento del 100%) como un aceite naranja; pureza por HPLC 94%, 3,38 min (Procedimiento A). El compuesto se usó sin más purificación.

4b. *4-terc-Butoxibencenamina*: Se preparó a partir de 4a (7,75 g, 39 mmol) como se describe previamente para 2b para proporcionar 4b (6,35 g, rendimiento del 99%) como un aceite amarillo; pureza por HPLC: 89% de pureza, 1,60 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 166,1$. 4b se usó sin más purificación.

Ejemplo 4: Se preparó a partir de 4b y 3a como se describe previamente para el Ejemplo 3 para proporcionar el Ejemplo 4 (58 mg, rendimiento del 72%) como un polvo blanco; pureza por HPLC 100%, 4,02 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 434,38$.

Ejemplos 5-43

Los Ejemplos 5-43 enumerados en la Tabla 1 más adelante se prepararon como se describe previamente para los Ejemplos 1-4 anteriores dependiendo de si el isocianato imprescindible estaba comercialmente disponible o no.

Ejemplo 44

2-(4-(3-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenil)acetato de metilo

44a. *2-(4-Nitrofenil)acetato de metilo*: A una disolución de 2-(4-nitrofenil)acético (1,14 g, 6,2 mmol) en metanol (5 ml) se añadió clorotrimetilsilano (1,7 ml, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a ta. El disolvente se eliminó y el residuo aceitoso se purificó por cromatografía en SiO_2 (40 g) usando un gradiente de acetato de etilo en hexano para proporcionar 44a (1,06 g, rendimiento del 87%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 100%, 2,38 min (Procedimiento A), $[M+H]^+ = 196,97$.

44b. *2-(4-Aminofenil)acetato de metilo*: Se disolvió 44a (124 mg, 0,64 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo (2 ml). Se añadió paladio sobre carbón (10%, 80 mg, 0,075 mmol) y la mezcla se agitó 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno (40 psi (276 kPa)). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se concentró para proporcionar 44b (104 mg, rendimiento del 100%) como un aceite marrón; pureza por HPLC 100%, 0,80 min (Procedimiento A), $[M+H]^+ = 166,05$.

Ejemplo 44: Se preparó a partir de 44b y 3a como se describe previamente para el Ejemplo 3 para proporcionar el Ejemplo 44 (22 mg, rendimiento del 37%) como un sólido blanquecino; pureza por HPLC 99%, 3,69 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 434,29$.

Ejemplo 45

2-(4-(3-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenil)-2-metilpropanoato de metilo

45a. *Ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoico*: Una disolución de 45a (645 mg, 3,3 mmol) en THF seco (4 ml) se añadió gota a gota a una suspensión con agitación de hidruro de sodio (400 mg, 60%, 9,9 mmol) en THF seco (12 ml). A la suspensión de color rosa oscuro resultante se añadió gota a gota yodometano (0,5 ml, 8,3 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a ta durante la noche. Se añadió Florisil (300 mg) a la mezcla de reacción marrón y los sólidos se filtraron a través de Celite® y se lavaron con metanol (200 ml). El filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo que se redisolvió en metanol (100 ml) y se filtró de nuevo. La concentración del filtrado proporcionó un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en SiO_2 (12 g) usando un gradiente de metanol en diclorometano para proporcionar 45a (100 mg, rendimiento del 14%) como un sólido amarillo; pureza por HPLC 100%, 2,74 min (Procedimiento A).

45b. *2-Metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de metilo*: Se preparó a partir de 45a como se describe previamente para 44a para proporcionar 45b (478 mg, rendimiento del 88%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 100%, 3,26 min (Procedimiento A):

45c. *2-(4-Aminofenil)-2-metilpropanoato de metilo*: Se preparó a partir de 45a como se describe previamente para 44b para proporcionar 45c (399 mg, rendimiento del 100%) como un sólido rosa claro; pureza por HPLC 100%, 2,13 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 194,16$.

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 45: Se preparó a partir de 45c y 3a como se describe previamente para el Ejemplo 3 para proporcionar el Ejemplo 45 (15 mg, rendimiento del 56%) como cristales blancos; pureza por HPLC 100%, 4,01 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 462,25$.

Ejemplo 46

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea

46a. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-5-nitropiridina: A una disolución de 2-cloro-5-nitropiridina (2,54 g, 10 mmol) y 2-terc-butilfenol (1,5 g, 10 mmol) en DMF anhidra (30 ml) bajo argón se añadió carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar hasta ta y se diluyó con H₂O. Después de extraer con EtOAc y lavar con HCl 1 M y salmuera, el producto bruto se purificó por cromatografía en SiO₂ (120 g) eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc durante 40 min para proporcionar 46a (1,91 g, rendimiento del 70%) como un aceite marrón que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

46b. 6-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-amina: A una disolución de 46a (1,9 g, 7,0 mmol) en MeOH:THF (40 ml de 4:1) se añadieron 200 mg de 10% de Pd-C. La mezcla resultante se hidrógeno a ta con una presión de hidrógeno de 14 psi (96,5 psi) durante 14 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de Celite® y se añadieron 7 ml de una disolución 2 N de HCl en éter. La concentración proporcionó la sal de HCl de 46b (1,8 g, rendimiento del 93%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 94%, 3,38 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 243,17$.

Ejemplo 46: Una disolución de 3a (28 mg, 0,1 mmol), 46b (34 mg 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (0,12 mmol) en THF anhidro (1 ml) se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH hasta un volumen total de 2 ml y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo 46 (42 mg, rendimiento del 67%) como un aceite incoloro, pureza por HPLC 94%, 4,50 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 511,43$; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,38 (d, 18H) 6,88 (m, 3 H) 7,06 (dd, $J=7,70$, 4,95 Hz, 1 H) 7,18 (m, 4 H) 7,47 (t, $J=7,42$ Hz, 2 H) 7,68 (d, $J=4,95$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=9,35$, 2,75 Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,57 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H).

Ejemplo 47

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea

47a. 5-Nitro-2-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridina: Se preparó a partir de 2-cloro-5-nitropiridina (0,82 g, 5,2 mmol) y 2-fluorometilfenol (0,81 g, 5 mmol) como se describe previamente para 46a para proporcionar 47a (0,66 g, rendimiento del 46%) como un aceite incoloro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

47b. 6-(2-(Trifluorometil)fenoxi)piridin-3-amina: Se preparó a partir de 47a (0,66 g, 2,3 mmol) como se describe previamente para 46b para proporcionar la sal de HCl de 47b (0,54 g, rendimiento del 83%) como un sólido blanquecino; pureza por HPLC 99%, 2,86 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 255,21$.

Ejemplo 47: Se preparó a partir de 3a (28 mg, 0,1 mmol) y 47b (34 mg, 0,12 mmol) como se describe previamente para el Ejemplo 46 para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo 47 (29 mg, rendimiento del 67%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 98%, 4,31 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 522,29$; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,3 (s, 9H) 6,82 (m, 2 H) 6,97 (m, 3 H) 7,16 (m, 3 H) 7,28 (m, 2 H) 7,36 (m, 1 H) 7,42 (m, 2 H) 7,66 (m, 1 H) 7,79 (m, 1 H) 8,59 (m, 1 H).

Ejemplo 48

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-terc-butilfenilamino)piridin-3-il)urea

48a. N-(2-terc-Butilfenil)-5-nitropiridin-2-amina: A una disolución de 2-cloro-5-nitropiridina (2,54 g, 10 mmol) y N-(2-terc-butilfenil)formamida (2,3 g, 13 mmol) en DMF anhidra (50 ml) bajo argón se añadió terc-butóxido de potasio (1,8 g, 16 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar hasta ta y se diluyó con H₂O. Después de extraer con EtOAc y lavar con HCl 1 N y salmuera, el producto bruto se purificó por cromatografía en SiO₂ (120 g) eluida con gradiente de EtOAc/hexano (0-100% de EtOAc en 30 min) para proporcionar 48a (1,13 g, rendimiento del 42%) como un sólido blanquecino que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

48b. N2-(2-terc-Butilfenil)piridin-2,5-diamina: Se preparó a partir de 48a (1,13 g, 4,1 mmol) como se describe previamente para 46b para proporcionar la sal de HCl de 48b (1,05 g, rendimiento del 92%) como un sólido blanquecino; pureza por HPLC 92%, 3,17 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 242,16$.

Ejemplo 48: Se preparó a partir de 3a (28 mg, 0,1 mmol) y 48b (34 mg, 0,12 mmol) como se describe previamente para el Ejemplo 46 para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo 48 (34 mg, rendimiento del 54%) como un aceite marrón; pureza por HPLC 98%, 4,34 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 510,39$; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm

ES 2 340 179 T3

1,39 (d, 18 H) 6,86 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 7,21 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,44 (m, 3 H) 7,68 (m, 2 H) 7,92 (m, 1 H) 8,33 (m, 1 H) 8,52 (m, 1 H).

5 Ejemplo 49

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-3-il)urea

49a. *N*-(2-(Trifluorometil)fenil)formamida: Una disolución de 2-trifluorometilanilina (26 g, 62 mmol) en ácido fórmico (50 ml) se sometió a reflujo durante 1 h, se vertió sobre hielo y se extrajo con éter para dar 49a (28,9 g, rendimiento del 95%) como un sólido blanco que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

49b. 5-Nitro-*N*-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina: Se preparó a partir de 49a (1,14 g, 6 mmol) y 2-cloro-5-nitropiridina (2,54 g 10 mmol) como se describe previamente para 48a para proporcionar 49b (0,6 g, rendimiento del 42%) como un sólido amarillo que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

49c. *N*2-(2-(Trifluorometil)fenil)piridin-2,5-diamina: Se preparó a partir de 49b (0,6 g, 4,2 mmol) como se describe previamente para 46b para proporcionar una sal de HCl bruta. La recristalización en MeOH/éter dietílico proporcionó la sal de HCl de 49c (0,42 g, rendimiento del 69%) como un sólido blanquecino; pureza por HPLC 95%, 2,74 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 254,09.

Ejemplo 49: Se preparó a partir de 3a y 49c como se describe previamente para el Ejemplo 46 para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo 49 (40 mg, rendimiento del 63%) como un aceite marrón; pureza por HPLC 94%, 4,10 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 522,31; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 6,84 (m, 1 H) 7,04 (m, 1 H) 7,18 (m, 4 H) 7,48 (m, 1 H) 7,62 (m, 2 H) 7,70 (m, 1 H) 7,80 (m, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,55 (m, 1 H).

Ejemplo 50

30 *1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(fenilamino)piridin-3-il)urea*

50a. 5-Nitro-*N*-fenilpiridin-2-amina: Una disolución 2-cloro-5-nitropiridina (2,54 g 10 mmol), anilina (1,0 g, 11 mmol) y trietilamina (1,1 g, 11 mmol) en DMF anhidra (20 ml) bajo argón se sometió a reflujo durante 14 h. La DMF se eliminó a vacío. Entonces, el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Entonces, el producto bruto se purificó por cromatografía en SiO₂ (120 g) eluida con EtOAc/hexano (0-70% de EtOAc en 25 min) para proporcionar 50a (1,8 g, rendimiento del 42%) como un sólido amarillo.

50b. *N*2-fenilpiridin-2,5-diamina: Se preparó a partir de 50a (1,5 g, 7 mmol) como se describe previamente para 49c para proporcionar la sal de HCl de 50b (1,27 g, rendimiento del 80%) como un sólido marrón; pureza por HPLC 93%, 2,10 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 186,23.

Ejemplo 50: Se preparó a partir de 3a (28 mg, 0,1 mmol) y 50b (34 mg, 0,12 mmol) como se describe previamente para el Ejemplo 46 para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo 50 (26 mg, rendimiento del 46%) como un aceite marrón; pureza por HPLC 94%, 3,93 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 454,17; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,34 (s, 9H) 6,68 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 7,06 (m, 2 H) 7,12 (m, 2 H) 7,25 (m, 2 H) 7,36 (m, 3 H) 7,73 (m, 1 H) 7,96 (m, 2 H) 8,17 (m, 1 H) 8,47 (m, 1 H) 9,48 (m, 1 H) 10,21 (m, 1 H).

Ejemplo 51

50 *1-(5-terc-Butilisoxazol-3-il)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea*

Se preparó a partir de 3a (28 mg, 1 mmol) y 5-*terc*-butilisoxazol-3-amina (21 mg, 1,5 mmol) como se describe previamente para el Ejemplo 3. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 51 (9,5 mg, rendimiento del 24%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 98%, 4,23 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 409,18; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s 9H) 1,37 (s, 9H) 6,01 (m, 8 H) 6,82 (m, 14 H) 6,92 (m, 15 H) 7,23 (m, 2 H) 7,48 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 7,96 (m, 1 H) 8,65 (m, 1 H) 9,52 (m, 1 H).

60 Ejemplo 52

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea

Se preparó a partir de 3a (28 mg, 1 mmol) y 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (24 mg, 1,5 mmol) como se describe previamente para el Ejemplo 3. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 52 (18 mg, rendimiento del 41%) como una espuma; pureza por HPLC 97%, 3,97 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 431,14; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s, 9H) 6,81 (m, 1 H) 7,01 (m, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 7,41 (m, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,77 (m, 2 H) 8,29 (m, 1 H) 8,39 (m, 1 H) 8,52 (m, 1 H) 8,60 (m, 1 H).

Ejemplo 53

1-(3-(3-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

53a. *1-(3-Aminofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*: Se preparó 5-metil-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo como se describe en el Ejemplo 169 (pág. 64) en la patente de EE.UU. n° 6.020.357. A una disolución de 5-metil-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (275 mg, 1,0 mmol) en metanol (5 ml) se añadió cloruro estannoso dihidratado (900 mg, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió bicarbonato sódico saturado (5 ml). La suspensión se dejó en agitación durante 1 h, se filtró a través de papel de filtro de número 2 en un embudo Büchner y el filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo (15 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar 53a (209 mg, rendimiento del 85%) como un sólido de color tostado pergamino; pureza por HPLC 93%, 1,99 min (Procedimiento C); $[M+H]^+ = 246,17$.

Ejemplo 53: Se preparó a partir de 3a y 53a como se describe previamente para el Ejemplo 3. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 53 (36 mg, rendimiento del 71%) como un sólido beis; pureza por HPLC 99% (Procedimiento B), 8,48 min (Procedimiento C); $[M+H]^+ = 514,34$.

Ejemplo 54

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-(2'-N,N-dimetilaminometilfenil))urea

54a. *4-(2'-N,N-Dimetilaminometilfenil)-2-fluoroanilina*: A una disolución de ácido 2-formilfenilborónico (5 g, 33 mmol) en THF (80 ml) se añadió 4-bromo-2-fluoroanilina (4,2 g, 22 mmol) y carbonato sódico (2 M, 80 ml) y luego se burbujó con nitrógeno durante 10 min. Después de añadirse $Pd(PPh_3)_4$ (1,54 g, 1,33 mmol), la mezcla resultante se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 4 h. La fase de THF se separó y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se lavó con THF para dar una disolución de 80 ml de 4-(2'-formilfenil)-2-fluoroanilina en THF. Al filtrado (15 ml de los 80 ml totales) se le añadió $Me_2NH \cdot HCl$ (0,68 g, 8,3 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadió MeOH (5 ml) seguido de $NaBH_4$ (0,32 g, 8,3 mmol). Después de agitarse a 50°C durante 1 hora, la mezcla se enfrió hasta ta y se extinguió con HCl 1 N a pH 1. La fase acuosa se separó, se neutralizó con NaOH al 50% a pH 12 y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó por cromatografía en SiO_2 eluida con EtOAc para dar 54a (0,89 g, rendimiento del 88%); $[M+H]^+ = 245,2$; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 12,1 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,76 (s a, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,17 (s, 6H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -136,19. Este material se convirtió en la sal de bis-HCl disolviendo una muestra en un volumen mínimo de metanol y añadiendo 2,2 equivalentes de HCl 1,0 M en éter dietílico seguido por eliminación del disolvente a presión reducida.

Ejemplo 54: Se preparó a partir de 3a y 54a con la adición de 4 equivalentes de trietilamina como se describe previamente para el Ejemplo 53 para proporcionar el Ejemplo 54 (16 mg, rendimiento del 26%) como un sólido incoloro; pureza por HPLC 99%, 7,32 min (Procedimiento C); $[M+H]^+ = 513,28$.

Ejemplo 55

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-4-morfolinofenil)urea

55a. *4-(3-Fluoro-4-nitrofenil)morfolina*: Una disolución de 2,4-difluoronitrobenceno (10,0 ml, 91 mmol) y morfolina (17,4 ml, 200 mmol) en THF (100 ml) se agitó a TA bajo nitrógeno durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en SiO_2 con 20-50% de EtOAc en hexano para dar 4-fluoro-2-morfolinonitrobenceno (18,1 g) y 55a (1,81 g, rendimiento del 8%); $[M+H]^+ = 227,10$.

55b. *2-Fluoro-4-morfolinobencenammina*: A una disolución de 55a (1,8 g, 8 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió 10% de Pd/C (94 mg). La mezcla se colocó bajo atmósfera de hidrógeno (45 psi (310,5 kPa)) durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite® aclarando con MeOH y se concentró para proporcionar 55b (1,51 g, rendimiento del 97%) como un sólido; $[M+H]^+ = 197,10$.

Ejemplo 55: Se preparó a partir de 3a y 55b como se describe previamente para el Ejemplo 53 para proporcionar el Ejemplo 55 (34 mg, rendimiento del 58%) como un sólido de color tostado; pureza por HPLC 98%, 8,04 min (Procedimiento C); $[M+H]^+ = 465,33$.

Ejemplo 56

1-(4-terc-Butoxifenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)-6-cloropiridin-3-il)urea

5 56a. *2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-cloropiridin-3-ilamina*: Una disolución de *N*-clorosuccinimida (556 mg, 4,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a una disolución de 2b (960 mg, 4,0 mmol) en DMF (15 ml) a ta. La reacción se calentó a 40°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se extinguió con disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₃) (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa de tiosulfato de sodio, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el aceite rojo oscuro se purificó por cromatografía en SiO₂ (gradiente continuo del 0 al 40% de hexano/acetato de etilo) para dar 56a (746 mg, rendimiento del 68%) como un sólido blanquecino; pureza por HPLC 100%, 3,52 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 277,11; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7,41 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,91 (s, 1H), 1,39 (s, 9H).

15 56b. *1-terc-Butoxi-4-isocianatobenceno*: A una disolución de 56a (3,16 g, 19,1 mmol) y cloroformiato de triclorometilo (1,8 ml, 15,3 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) a 0°C se añadió 1,8-bis[dimetilamino]naftaleno (Proton Sponge, 8,20 g, 38,2 mmol) en CH₂Cl₂ (65 ml) mediante un embudo de adición. Después de completarse la adición, la disolución amarilla se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se lavó con HCl 0,5 N (2 x 100 ml), disolución sat. de NH₄Cl (100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó una mezcla de color ámbar de producto como líquido y Proton Sponge residual como sólido. El sólido se eliminó por filtración usando éter dietílico seco para completar la filtración. La concentración proporcionó 56b (3,0 g, rendimiento del 82%) como un aceite de color ámbar; pureza por HPLC >95%.

25 Ejemplo 56: Se calentaron 56a (25 mg, 0,091 mmol) y 56b (26 mg, 0,14 mmol) en THF (0,2 ml) en un vial de 1 dracma a 80°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía en SiO₂ (12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el Ejemplo 56 (33 mg, rendimiento del 78%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 100%, 4,25 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 468,33; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H) 6,87 (dd, J=7,97, 1,65 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,04 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,19 (m, 2 H) 7,34 (d, J=9,10 Hz, 2 H) 7,47 (dd, J=8,25, 1,65 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=9,10 Hz, 1 H); ¹³C (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 153,69, 152,56, 152,39, 150,74, 141,53, 139,71, 134,58, 129,91, 127,20, 126,95, 124,91, 124,53, 123,94, 123,15, 120,02, 118,18, 78,32, 34,30, 29,97, 27,89.

Ejemplo 57

1-(4-terc-Butoxifenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)-6-cianopiridin-3-il)urea

40 57a. *6-Bromo-2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-amina*: Una disolución de *N*-bromosuccinimida (2,32 g, 13,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió a la disolución de 2b (2,76 g, 11,4 mmol) en DMF (25 ml) a -20°C. La reacción se volvió rápidamente roja oscura. El análisis por HPLC después de 5 min indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con una disolución recientemente preparada de tiosulfato de sodio (40 ml, acuosa al 10%). La mezcla heterogénea se calentó hasta ta y se diluyó con agua (60 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó durante la noche a presión reducida para dar 57a (3,82 g, rendimiento del 96%) como un sólido marrón; pureza por HPLC 100%, 3,60 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 321,14; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 3,91 (s, 2 H), 6,93 (m, 2 H), 7,00 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,12 (t, J=7,73 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=7,73 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,07 Hz, 1 H).

50 57b. *6-Ciano-2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-amina*: Una mezcla de 57a (1,0 g, 3,1 mmol), cianuro de cobre (1,12 g, 12,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (114 mg, 0,12 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (276 mg, 0,5 mmol) y cianuro de tetraetilamonio (486 mg, 3,1 mmol) en dioxano (16 ml) se calentó a 105°C durante 4,5 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con éter (50 ml), se filtró sobre Celite® y se concentró para dar 1,35 g de espuma amarilla. La espuma se recrystalizó en 30% de acetato de etilo en heptano para dar 57b (754 mg, rendimiento del 91%) como un polvo marrón; pureza por HPLC 98%, 3,4 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 268,13; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 4,53 (s, 2 H), 6,96 (dd, J=7,97, 4,12 Hz, 2 H), 7,17 (t, J=7,42 Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,44 (d, J=7,70 Hz, 1 H).

60 Ejemplo 57: Se preparó a partir de 57b y 56b como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 57 (18 mg, rendimiento del 36%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 100%, 4,11 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 459,38; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H) 6,92 (dd, J=7,97, 1,37 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,24 (m, 2 H) 7,38 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,25 Hz, 2 H) 8,76 (d, J=8,25 Hz, 1 H); RMN ¹³C (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 154,56, 154,43, 153,50, 152,47, 143,19, 135,75, 131,10, 128,87, 128,59, 126,83, 126,65, 126,47, 126,00, 125,07, 122,04, 121,41, 118,44, 79,78, 35,76, 31,45, 29,30.

Ejemplo 58

1-[2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)urea

- 5 58a. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-metoxi-3-nitropiridina: Se preparó a partir de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (5,2 g, 28 mmol) y 2-terc-butilfenol (4,9 ml, 32 mmol) como se describe previamente para 2a para proporcionar 58a (6,7 g, rendimiento del 80%) como cristales marrones; pureza por HPLC 96%, 3,85 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 303,2$.
- 10 58b. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-ilamina: A una disolución de 58a (580 mg, 1,9 mmol) en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y metanol (6 ml) se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 300 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi (276 kPa)). Después de 30 min, la disolución se filtró sobre Celite® y la disolución resultante se concentró para proporcionar 58b (500 mg, rendimiento del 96%) como un aceite oscuro. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin más purificación; $[M+H]^+ = 273,21$. RMN 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm
- 15 1,43 (m, 9 H), 3,58 (m, 3 H), 6,33 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 7,17 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H).

- Ejemplo 58: Se preparó a partir de 58b y 4-trifluorometoxifenilisocianato como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 58 (50 mg, rendimiento del 65%) como un sólido blanco; pureza por HPLC
- 20 88%, 4,27 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 476,20$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 3,54 (s, 3 H) 6,43 (d, $J=8,74$ Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,84 (m, 2 H) 7,12 (m, 4 H) 7,30 (d, $J=8,74$ Hz, 2 H) 7,39 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=8,74$ Hz, 1 H).

Ejemplo 59

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-(metiltio)piridin-3-il)-3-(4-terc-butilfenil)urea

- 59a. 6-(2-terc-Butilfenoxi)-5-nitro-piridin-2-ol: Se añadió yoduro de sodio (10,6 g, 71 mmol) a una disolución
- 30 verde de 58a (4,26 g, 14 mmol) en acetonitrilo (80 ml) en un recipiente cubierto con una lámina de aluminio para protegerlo de la luz, seguido de clorotrimetilsilano (8,9 ml, 71 mmol) y agua (0,4 ml, 21 mmol). La mezcla naranja amarillenta se sometió a reflujo durante la noche en la oscuridad. El análisis por HPLC mostró que, aunque todavía estaba presente algo de piridina de partida, también pareció que se producía la descomposición. La reacción se inactivó con disolución saturada de tiosulfato de sodio (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml).
- 35 La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en SiO_2 (120 g), se cargó con CH_2Cl_2 y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 59a (2,34 g, rendimiento del 58%) como un sólido ceroso amarillo, pureza por HPLC 100%, 3,66 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 289,17$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,42 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,48 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,33 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 1,37 (s, 9H); ^{13}C
- 40 (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 163,87, 155,70, 150,61, 142,05, 139,87, 127,86, 126,83, 125,98, 122,98, 104,62, 34,68, 30,17.

- 59b. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-cloro-3-nitropiridina: Se añadió 2,4,6-trimetilpiridina (1,6 ml) gota a gota a 59a (2,32 g, 8,0 mmol) en oxiclورو de fósforo (3,2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 20 h. La reacción se detuvo a una conversión de ~70% como se determina por HPLC. La disolución marrón oscura se vertió en agua (40 ml) con agitación y se agitó durante 15 min. El precipitado marrón se filtró, se secó al aire y se purificó por cromatografía en SiO_2 (120 g), se cargó con CH_2Cl_2 y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 59b (1,91 g, rendimiento del 77%) como un aceite de color ámbar; pureza por HPLC
- 45 100%, 3,95 min (Procedimiento A); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 1,36 (s, 9H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 155,30, 153,23, 150,87, 141,45, 137,72, 133,22, 127,59, 126,91, 125,79, 123,04, 118,39, 34,60, 30,25.

- 59c. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-metilsulfanil-3-nitropiridina: Se trató 59b (146 mg, 0,48 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) con tiometóxido de sodio (27 mg, 0,38 mmol) y se agitó a ta durante 72 h. La HPLC indicó que quedaba ~40% de 59b. Se añadieron otros 0,5 eq. de tiometóxido de sodio (18 mg, 0,24 mmol). Después de 4 h adicionales a ta se añadieron otros 0,5 eq de tiometóxido de sodio (18 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en SiO_2 (12 g) eluida con un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 59c (110 mg, rendimiento del 72%) como un aceite marrón, pureza por HPLC 100%, 4,15 min (Procedimiento A); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,26 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,18 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 2,09 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 165,69, 155,72, 151,15, 141,71, 135,18, 129,53, 127,25, 126,34, 125,35, 124,01, 115,28, 34,62, 30,33, 13,12.

- 59d. 2-(2-terc-Butilfenoxi)-6-(metiltio)piridin-3-amina: Se preparó a partir de 59c (110 mg, 0,346 mmol) como se describe previamente para 58b para proporcionar 59d (92 mg, rendimiento del 92%) como un sólido rojo; pureza por HPLC 100%, 3,49 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 289,2$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,41 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,17 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,96 (d, 2H, $J=10,0$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 3,77 (a, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,36 (s,

ES 2 340 179 T3

9H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 152,71, 151,43, 143,61, 141,02, 127,94, 126,85, 126,36, 123,89, 123,81, 123,02, 116,80, 34,62, 30,45, 13,77.

Ejemplo 59: Se preparó a partir de 59d y 4-*terc*-butilfenilisocianato como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 59 (56 mg, rendimiento del 95%) como un sólido marrón claro; pureza por HPLC 96%, 4,55 min (Procedimiento A); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464,37$.

Ejemplo 60

1-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-6-(metilamino)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

60a. 6-(2-*terc*-Butilfenoxi)-*N*-metil-5-nitropiridin-2-amina: Se añadió metilamina (280 μl , 0,56 mmol) a una disolución de 59b (157 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano a 0°C (1 ml) durante 1 h y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta. Después de 72 h, el 40% del cloruro de partida permaneció por HPLC. Se añadió otro 1,1 eq. de metilamina a -10°C durante 30 min. La reacción se dejó calentar hasta ta, se agitó durante 30 min y luego se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en SiO_2 (12 g) usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 60a (94 mg, rendimiento del 61%) como un aceite amarillo; pureza por HPLC 100%, 3,76 min (Procedimiento A); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302,24$.

60b. 6-(2-*terc*-Butilfenoxi)-*N*2-metilpiridin-2,5-diamina: Se preparó a partir de 60a como se describe previamente para 58b para proporcionar 60b (85 mg, rendimiento del 89%) como un sólido rosa; pureza por HPLC 89%, 2,71 min (Procedimiento A); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,2$; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,71 (s, 3 H) 6,01 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H) 6,91 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H) 7,06 (m, 2 H) 7,14 (t, $J=7,15$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 153,34, 152,02, 150,34, 140,56, 127,67, 126,93, 126,52, 123,39, 121,89, 99,47, 34,68, 30,37, 29,84.

Ejemplo 60: Se preparó a partir de 60b y 4-trifluorometoxifenilisocianato como se describe previamente para el Ejemplo 56, excepto que tras la eliminación del disolvente el residuo se disolvió en etanol caliente (0,5 ml) y se enfrió a 4°C en el refrigerador durante la noche. El Ejemplo 60 (14 mg, rendimiento del 27%) se aisló por filtración como un sólido blanquecino; pureza por HPLC 94%, 3,99 min (Procedimiento A); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475,32$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 3,33 (s, 3 H) 6,09 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 6,22 (m, $J=4,95$ Hz, 1 H) 6,84 (dd, $J=8,25$, 1,10 Hz, 1 H) 7,06 (td, $J=7,42$, 1,65 Hz, 1 H) 7,18 (td, $J=7,42$, 1,65 Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H) 7,35 (dd, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=9,35$ Hz, 2 H) 7,89 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 61

1-(4-*terc*-Butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-metilpiridin-3-il)urea

61a. 2-Cloro-5-metil-3-nitropiridina: Se añadió pentacloruro de fósforo (2,4 g, 11 mmol) a una disolución caliente (45-60°C) de 2-hidroxi-5-metil-3-nitropiridina (2,2 g, 14 mmol) en oxiclورو de fósforo (5 ml) en un vial con tapa de rosca. El vial se tapó y la mezcla se calentó a 125°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La pasta se inactivó con hielo (~ 4 g) y cloroformo (6 ml). El precipitado negro se filtró y la mezcla se extrajo con cloroformo (5 x 6 ml) y los extractos de cloroformo se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de gel de sílice (10 g) con cloroformo y acetato de etilo/cloroformo (5%) y se concentraron para dar 61a (1,8 g, rendimiento del 72%) como un sólido naranja; pureza por HPLC 93%, 2,21 min (Procedimiento A). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 2,47 (s, 3 H) 8,05 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H) y RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 17,49, 133,82, 134,39, 140,49, 144,17, 152,71. El aceite se usó inmediatamente.

61b. 2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-5-metil-3-nitropiridina: Una mezcla de 61a (500 mg, 2,9 mmol), carbonato de potasio (940 mg, 6,8 mmol) y 2-*terc*-butilfenol (700 μl , 4,6 mmol) se agitó en dioxano (5 ml) a 105°C durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta ta, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con heptano (5 ml) y acetato de etilo (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de gel de sílice (10 g, eluido con 20% de acetato de etilo en heptano) y se concentraron para dar 1,08 g de aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en SiO_2 (40 g) usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 61b (565 mg, rendimiento del 68%) como un aceite amarillo; pureza por HPLC 96%, 3,85 min (Procedimiento A); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,38 (s, 3 H) 6,92 (dd, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,47 (dd, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 8,18 (dd, $J=9,90$, 1,65 Hz, 2 H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 154,12, 151,94, 151,45, 141,61, 135,56, 134,37, 128,14, 127,55, 126,83, 125,39, 123,12, 34,62, 30,19, 17,15.

61c. 2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-5-metilpiridin-3-amina: Se preparó a partir de 61b (199 mg, 0,695 mmol) como se describe previamente para 58b para proporcionar 61c (169 mg, rendimiento del 95%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 100% de pureza, 3,04 min (Procedimiento A); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257,18$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,41 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,86 (a, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 153,21, 150,08, 140,76, 135,88, 131,60, 128,71, 127,23, 126,87, 123,89, 123,19, 121,85, 34,68, 30,39, 17,63.

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 61: Se preparó a partir de 61c como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 61 (28 mg, rendimiento del 81%) como un sólido incoloro; pureza por HPLC 99%, 4,24 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 460,28$; RMN 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 2,29 (s, 3 H) 6,82 (dd, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,20 (m, 3 H) 7,47 (dd, $J=7,97$, 1,92 Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=9,35$ Hz, 2 H) 8,45 (d, $J=1,65$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 155,14, 154,86, 153,26, 145,84, 143,23, 140,32, 139,94, 130,49, 130,35, 128,87, 128,65, 126,41, 126,16, 124,41, 123,15, 121,47, 35,98, 31,51, 18,18.

Ejemplo 62

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)-5-cloropiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

62a. *2,5-Dicloro-3-nitropiridina*: Se preparó a partir de 2-hidroxi-5-cloro-3-nitropiridina (2,5 g, 14 mmol) como se describe previamente para 61a para dar 62a (1,83 g, rendimiento del 66%) como un sólido amarillo; pureza por HPLC 94%, 2,41 min (Procedimiento A); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,25 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,61 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 133,82, 138,19, 141,45, 146,02, 151,23.

62b. *2-(2-terc-Butilfenoxi)-5-cloro-3-nitropiridina*: Se preparó a partir de 62a (500 mg, 2,6 mmol) como se describe previamente para 61b para dar 62b (748 mg, rendimiento del 94%) como un aceite amarillo; pureza por HPLC 87%, 4,06 min (Procedimiento A); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 6,92 (m, 1 H) 7,23 (m, 2 H) 7,49 (m, 1 H) 8,30 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,38 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 154,43, 151,01, 150,52, 141,67, 134,95, 134,35, 127,74, 126,97, 125,92, 124,94, 123,14, 34,62, 30,23.

62c. *2-(2-terc-Butilfenoxi)-5-cloropiridin-3-amina*: Se añadió polvo de cinc (2,4 g, 36,7 mmol) a una mezcla de 62b (557 mg, 1,8 mmol) y cloruro de amonio (490 mg, 9,2 mmol) en metanol (15 ml). La mezcla se calentó ligeramente y pareció que se formaban algunos sólidos blancos entre las partículas de cinc. La mezcla se agitó durante 5 h y luego se filtró a través de Celite[®] que se lavó con metanol para completar la filtración. El disolvente se eliminó para proporcionar un sólido gris (489 mg) que se suspendió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio de 0,45 μm para eliminar cualquier Zn residual. Después de eliminar el disolvente, 62c (451 mg, rendimiento del 90%) se obtuvo como un sólido beis; pureza por HPLC 99%, 3,69 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 277,20$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 4,05 (s, 2 H) 6,92 (dd, $J=7,97$, 1,37 Hz, 1 H) 7,02 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,14 (td, $J=7,56$, 1,37 Hz, 1 H) 7,21 (td, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 7,44 (dd, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 152,38, 150,32, 141,10, 133,60, 132,71, 127,37, 126,93, 125,94, 124,64, 122,64, 121,08, 34,64, 30,43.

Ejemplo 62: Se preparó a partir de 62c como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 62 (20 mg, rendimiento del 53%); pureza por HPLC 98%, 4,53 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 480,2$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,20 (s, 9 H) 6,68 (d, $J=7,51$ Hz, 1 H) 7,01 (m, 4 H) 7,30 (d, $J=7,51$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

Ejemplo 63

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)-5-cianopiridin-3-il)-3-(4-terc-butilfenil)urea

63a. *5-Bromo-2-cloro-3-nitropiridina*: Se preparó a partir de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitropiridina (3,13 g, 14 mmol) como se describe previamente para 61a para dar 63a (2,22 g, rendimiento del 65%) como un sólido oscuro; pureza por HPLC 91%, 2,54 min (Procedimiento A); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,38 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,70 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 118,8, 136,51, 138,21, 142,11, 153,46.

63b. *5-Bromo-2-(2-terc-butilfenoxi)-3-nitropiridina*: Se preparó a partir de 63a (1,0 g, 4,2 mmol) como se describe previamente para 61b para proporcionar 63b (1,42 g, rendimiento del 96%) como un aceite amarillo; pureza por HPLC 80%, 4,1 min (Procedimiento A); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,36 (s, 9 H) 6,92 (dd, $J=7,42$, 1,92 Hz, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,49 (dd, $J=6,87$, 2,47 Hz, 1 H) 8,38 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 154,85, 152,75, 150,95, 141,67, 137,58, 127,74, 126,97, 125,94, 123,12, 120,54, 111,90, 34,64, 30,23.

63c. *5-Bromo-2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-amina*: Se preparó a partir de 63b (902 mg, 2,6 mmol) como se describe previamente para 62c para proporcionar 63c (737 mg, rendimiento del 89%) como un sólido beis; pureza por HPLC 91%, 3,75 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 321,17$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 4,03 (s, 2 H) 6,91 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,14 (m, 2 H) 7,21 (m, 1 H) 7,43 (dd, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 152,28, 150,73, 141,08, 135,94, 134,63, 133,11, 127,41, 126,95, 124,68, 123,75, 122,64, 34,66, 30,43.

63d. *5-Amino-6-(2-terc-butilfenoxi)nicotinonitrilo*: Una mezcla de 63c (676 mg, 2,1 mmol), cianuro de cobre (I) (755 mg, 8,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (77 mg, 0,08 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno (187 mg, 0,34 mmol) y cianuro de tetraetilamonio (330 mg, 2,1 mmol) en dioxano (11 ml) se calentó a 105°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con éter (50 ml), se filtró a través de Celite[®] y sílice (3 g) y se concentró para dar un sólido marrón (883 mg). El sólido se purificó por cromatografía en SiO_2 (40 g) para proporcionar 63d (472 mg, rendimiento del 84%) como un sólido amarillo; pureza por HPLC 95%, 3,37 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ =$

ES 2 340 179 T3

268,15; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,35 (s, 9 H) 4,26 (s, 2 H) 6,95 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,20 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 7,25 (t, J=7,42 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 154,22, 151,27, 141,40, 139,75, 131,98, 127,57, 127,03, 125,53, 123,53, 121,69, 117,38, 104,08, 34,60, 30,47.

Ejemplo 63: Se preparó a partir de 63d y 4-*terc*-butilfenilisocianato como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 63 (3 mg, rendimiento del 11%), pureza por HPLC 100%, 4,43 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 443,3; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,12 (s, 9 H) 1,17 (s, 9 H) 6,74 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,05 (m, 2 H) 7,18 (m, 4 H) 7,32 (d, J=7,51 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H).

Ejemplos 64-75

Los Ejemplos 64-75 enumerados en la Tabla 3 más adelante se prepararon de un modo similar a los Ejemplos 56-63.

Ejemplo 76

1-(2-(2,2-Dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

76a. 2-(2,2-Dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-3-nitropiridina: Se preparó como se describe previamente para 2a a partir de 2-cloro-3-nitropiridina (4,9 g, 31 mmol) y 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ol (5,3 ml, 46 mmol) para proporcionar 76a (6,5 g, rendimiento del 73%) como cristales marrones; pureza por HPLC 96%, 3,13 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 287,16. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,38 (dd, 1H, J=1,7 Hz, J=5,0 Hz), 8,31 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J=1,7 Hz), 7,12 (dd, 1H, J =10,0 Hz, J=5,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J=5,0 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 6,86 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 3,05 (s, 2H), 1,39 (s, 6H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 155,42, 151,76, 150,16, 136,03, 135,40, 134,04, 129,76, 122,60, 121,06, 120,37, 118,07, 88,40, 43,07, 27,98.

76b. 2-(2,2-Dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-amina: Se preparó como se describe previamente para 58b a partir de 76a (3,27 g, 11,4 mmol) para proporcionar 76b (2,78 g, rendimiento del 97%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 100%, 2,29 min (Procedimiento A); [M+H]⁺=257,17; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (d, 1H, J=5,0 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,80 (m, 2H), 3,97 (a, 2H), 3,05 (s, 2H), 1,44 (s, 6H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 151,60, 150,18, 137,70, 135,60, 131,52, 129,47, 121,77, 121,30, 120,96, 120,27, 119,02, 87,80, 43,19, 28,08.

Ejemplo 76: Se preparó a partir de 76b como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 76 (52 mg, rendimiento del 89%) como un sólido blanco, pureza por HPLC 96%, 3,94 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 460,24; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,38 (s, 6 H) 3,07 (s, 2 H) 6,85 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,03 (m, 2 H) 7,18 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,62 (dd, J=4,95, 1,65 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=7,70, 1,65 Hz, 1 H); RMN ¹³C (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 154,51, 153,28, 151,16, 145,21, 139,33, 139,23, 137,97, 131,02, 127,90, 125,54, 122,97, 122,56, 122,24, 121,47, 120,87, 119,79, 89,18, 43,80, 28,19.

Ejemplo 77

1-(2-(2,2-Dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

77a. 2-(2,2-Dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-4-iloxi)-3-nitropiridina: Una disolución de 2-cloro-3-nitropiridina (1,25 g, 7,9 mmol) en DMF (15 ml) se trató con 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-4-ol (1,5 g, 9,0 mmol) y carbonato de cesio (7,68 g, 23,6 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 10 h. La reacción se enfrió hasta ta y la mezcla se vertió en agua (200 ml) con agitación. No se formó precipitado. La disolución marrón resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un sólido marrón oscuro. El sólido marrón oscuro se purificó por cromatografía en SiO₂ (40 g) usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos. La separación fue incompleta. El compuesto 77a (772 mg, rendimiento del 34%) se obtuvo como un sólido marrón claro. El compuesto todavía impuro se usó en la siguiente etapa sin más purificación; pureza por HPLC 84%, 3,34 min (Procedimiento A); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,38 (dd, 1H, J=1,7 Hz, J=10,0 Hz), 8,35 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J=1,7 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 10,0 Hz, J=5,0 Hz), 6,83 (t, 1H, J=8,0 Hz), 6,70 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 1,64 (s, 6H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 154,89, 151,78, 149,25, 138,78, 135,56, 134,99, 134,06, 121,20, 119,38, 118,49, 115,20, 106,34, 25,76.

77b. 2-(2,2-Dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-4-iloxi)piridin-3-amina: Se preparó a partir de 77a (772 mg, 2,68 mmol) como se describe previamente para 58b para proporcionar 77b (650 mg, 77% de pureza) como un sólido gris; pureza por HPLC 84%, 2,40 min (Procedimiento A); [M+H]⁺= 259,13; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,55 (d, 1H, J=5,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J=10,0 Hz), 6,82 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J=10,0 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 3,96 (a, 2H), 1,66 (s, 6H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 151,05, 149,13, 138,61, 136,71, 135,62, 131,29, 122,01, 121,04, 119,36, 118,82, 115,22, 105,23, 25,78.

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 77: Se preparó a partir de 77b como se describe previamente para el Ejemplo 58 para proporcionar el Ejemplo 77 (24 mg, rendimiento del 64%) como un sólido amarillo claro; pureza por HPLC 88%, 4,95 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 462,26$; RMN 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,60 (s, 6 H) 6,67 (d, $J=12,65$ Hz, 1 H) 6,69 (d, $J=13,19$ Hz, 1 H) 6,83 (t, $J=8,25$ Hz, 1 H) 7,06 (dd, $J=8,25$, 4,95 Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H) 7,55 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H) 7,65 (dd, $J=4,95$, 1,65 Hz, 1 H) 8,57 (dd, $J=8,25$, 1,65 Hz, 1 H); RMN ^{13}C (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 154,47, 152,88, 150,67, 145,29, 139,87, 139,53, 139,43, 137,37, 128,15, 125,58, 122,63, 122,20, 120,87, 120,20, 120,16, 116,46, 106,47, 25,62.

10 Ejemplos 78-82

Los Ejemplos 78-82 enumerados en la Tabla 3 más adelante se prepararon de un modo similar a los Ejemplos 76 y 77.

15 Ejemplo 83

1-(4-terc-Butilfenil)-3-(2-(2-terc-butilfenilamino)piridin-3-il)urea

20 83a. *N*-(2-terc-Butilfenil)-3-nitropiridin-2-amina: Una suspensión de 2-cloropiridina (500 mg, 3,2 mmol) y 2-terc-butilanilina (471 mg, 3,2 mmol) en *n*-butanol (5 ml) se calentó a 210°C durante 1 h usando un reactor microondas. Después de eliminar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en SiO_2 (40 g) eluida con EtOAc/hexano (0-50% de EtOAc en 30 min) para proporcionar 83a (800 mg, rendimiento del 94%) como un sólido amarillo; pureza por HPLC 99%, 3,84 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 272,13$.

25 83b. *N*2-(2-terc-Butilfenil)piridin-2,3-diamina: A 83a (500 mg, 1,84 mmol) en metanol (50 ml) se añadieron 100 mg de 10% de Pd-C. La mezcla resultante se hidrógeno a 15 psi (103,4 kPa) durante 14 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de Celite®. La concentración proporcionó 83b (450 mg, rendimiento del 100%) como un sólido de color tostado; pureza por HPLC 95%, 2,79 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 242,16$.

30 Ejemplo 83: Una disolución de THF anhidro (0,8 ml) que contenía 83b (25 mg, 0,1 mmol) y 4-terc-butilfenilisocianato (19,3 mg 0,11 mmol) se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con MeOH a un volumen total de 2 ml y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 83 (18 mg, rendimiento del 35%) como una sal de TFA; pureza por HPLC 98%, 4,15 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 417,36$.

Ejemplo 84

40 *1-(4-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

84a. 4-Cloro-3-nitropiridina: Se preparó a partir de 4-hidroxi-3-nitropiridina (2 g, 14,3 mmol) como se describe previamente para 61a para proporcionar 84a (1,29 g, rendimiento del 57%) como un aceite amarillo pálido que solidifica con enfriamiento; pureza por HPLC >47%, 1,73 min (Procedimiento A); RMN 1H ($CDCl_3$) (500 MHz, disolvente) δ ppm 7,56 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,70 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H).

50 84b. 4-(2-terc-Butilfenoxi)-3-nitropiridina: Una mezcla de 84a (1,29 g, 8,17 mmol), carbonato de potasio (1,70 g, 12,3 mmol) y 2-terc-butilfenol (1,30 ml, 8,46 mmol) se agitó en dioxano (8 ml) a 105°C durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta ta, se añadió agua (15 ml) y la mezcla heterogénea resultante se extrajo con éter (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 3,64 g de aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en SiO_2 (120 g) usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 84b (1,33 g, rendimiento del 59%) como un aceite amarillo; pureza por HPLC 100%, 3,69 min (Procedimiento A); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 6,78 (d, $J=6,05$ Hz, 1 H) 6,92 (m, $J=9,41$ Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,51 (m, 1 H) 8,54 (d, $J=6,05$ Hz, 1 H) 9,15 (s, 1 H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 30,17, 34,72, 112,29, 121,65, 126,48, 127,74, 128,32, 137,14, 142,36, 147,47, 151,56, 154,43, 158,17.

55 84c. 4-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-amina: Se preparó a partir de 84b (1,33 g, 4,9 mmol) como se describe previamente para 58b para proporcionar 84c (1,16 g, rendimiento del 98%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 100%, 2,45 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 243,17$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 7,03 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 6,41 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 4,26 (a, 2H), 1,27 (s, 9H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 152,89, 150,65, 140,96, 139,93, 137,42, 134,21, 127,13, 126,93, 124,22, 120,56, 110,45, 34,19, 29,86.

60 Ejemplo 84: Se preparó a partir de 84c como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 84 (9 mg, rendimiento del 23%) como un sólido blanquecino; pureza por HPLC 96%, 3,44 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 446,27$; RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 6,49 (d, $J=5,50$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H) 7,24 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,30 (m, $J=9,35$, 9,35 Hz, 3 H) 7,49 (dd, $J=7,70$, 1,65 Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=9,35$ Hz, 2 H) 8,08 (d, $J=5,50$ Hz, 1 H) 8,63 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H) 9,25 (d, $J=4,40$ Hz, 1 H) 9,67 (d, $J=4,40$ Hz, 1 H). RMN

ES 2 340 179 T3

¹³C (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 153,73, 153,65, 152,64, 152,37, 152,29, 152,21, 144,55, 142,75, 142,10, 141,98, 141,44, 138,77, 138,66, 128,03, 127,85, 126,67, 126,59, 125,62, 122,25, 121,82, 119,31, 119,23, 110,33, 34,42, 30,38.

5 Ejemplo 85

1-(4-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-terc-butilfenil)urea

Se preparó a partir de 84c como se describe previamente para el Ejemplo 56 para proporcionar el Ejemplo 85 (18 mg, rendimiento del 47%) como un sólido blanco; pureza por HPLC 90%, 3,59 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 418,41.

Ejemplo 86

15 *1-(4-Butoxifenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea*

86a. *1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-hidroxifenil)urea*: Una disolución de 3a (2,0 g, 7,4 mmol) y 4-aminofenol (0,895 g, 8,2 mmol) en THF (40 ml) se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se trituró con etanol y se filtró. El polvo resultante se trituró con éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar 86a (2,0 g, rendimiento del 71%) como un polvo blanco; pureza por HPLC 90%, 3,35 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 378,10.

Ejemplo 86: A una suspensión de 86a (50 mg, 0,13 mmol) y resina de trifenilfosfina (200 mg de 3 mmol/g, 0,6 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió n-butanol (12 mg, 0,16 mmol) seguido de azodicarboxilato de diisobutilo (50 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep para proporcionar el Ejemplo 86 (28 mg, rendimiento del 50%) como cristales beis; pureza por HPLC 100%, 4,25 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 434,17.

Los Ejemplos 87-97 enumerados en la Tabla 2 más adelante se prepararon de un modo similar al Ejemplo 86. Los Ejemplos 98-108 y 113-131, 133-136 y 138-152 enumerados en la Tabla 1 más adelante se prepararon similarmente a como se describe previamente para los Ejemplos 1-4. Los Ejemplos 109-111 enumerados en la Tabla 2 se prepararon en un modo similar al Ejemplo 86. El Ejemplo 112 enumerado en la Tabla 2 se preparó como se describe previamente para los Ejemplos 1-4.

Ejemplo 132

40 *1-(2-(2-(4-Hidroxieptan-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

Ejemplo 132: Se preparó según el procedimiento descrito más adelante para 153a. (M+H) = 504. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,58 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 0,90 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 8,56 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 137

50 *1-(2-(2-(4-Hidroxiepta-1,6-dien-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

Ejemplo 137: Se preparó según el procedimiento descrito más adelante para 153a usando bromuro de alilmagnesio en lugar de metil-litio. (M+H) = 500. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,57 (m, 4H), 4,86 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 5,64 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 8,56 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 153

60 *1-(2-(2-(2-Etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

153a. *1-(2-(2-(2-Hidroxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Se añadió metil-litio (1,6 M en éter, 5,5 ml, 8,8 mmol) a una disolución de 2-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-il)benzoato de metilo (500 mg, 1,11 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 2,5 h y se extinguió con una disolución saturada de amonio (30 ml). Se añadió acetato de etilo y la fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa. M-H = 447. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (s,

ES 2 340 179 T3

6H), 7,05 (td, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (m, 4H), 7,23 (t a, J = 8,1 Hz), 7,38 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H). La reacción también proporciona 1-(2-(2-acetilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea. (M+H) = 432.

153b. 2-(3-(3-(4-(Trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de metilo: 153b se preparó a partir de 2-(3-aminopiridin-2-iloxi)benzoato de metilo y *p*-trifluorometoxifenilisocianato según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. (M+H)⁺ = 448. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,57 (s, 3 H), 7,05 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,73 (td, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

153c. 2-(3-Aminopiridin-2-iloxi)benzoato de metilo: Se preparó según los procedimientos descritos para 2a y 2b usando salicilato de metilo y 2-cloro-3-nitropiridina en la primera etapa. (M+H)⁺ = 245.

Ejemplo 153: A una disolución de 153a (46 mg, 0,1 mmol) en etanol (3,0 ml) a ta se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a 45°C durante 72 h, tiempo después del cual se dejó enfriar hasta ta. Se añadió bicarbonato sódico saturado y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa. (M-EtOH) = 430. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3 H), 1,59 (s, 6 H), 3,48 (c, J=7,07 Hz, 2 H), 7,07 (dd, J=7,96, 4,93 Hz, 1 H), 7,16-7,24 (m, 3 H), 7,37-7,46 (m, 2 H), 7,52 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H). La reacción también proporciona 1-(2-(2-acetilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea. (M+H) = 432.

Ejemplo 154

1-(2-(2-(3-Etoxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Ejemplo 154: Se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 153 usando 1-(2-(2-(3-hidroxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea. (M-H) = 502. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,82 (t, J=7,2 Hz, 6 H), 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 2,06 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 3,43 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 7,07 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,24 (m, 4 H), 7,34 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J= 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,51 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 155

1-(2-(2-(2-Metoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

El Ejemplo 155 se preparó usando el procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 153. (M-H) = 460.

Ejemplo 156

1-(2-(2-(3-Metoxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Ejemplo 156: Se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 153 usando 1-(2-(2-(3-hidroxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea. (M-H) = 488. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,85 (t, J=7,2 Hz, 6 H), 2,13 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 3,21 (s, 3H), 7,08 (dd, J=7,8, 5,0 Hz, 1 H), 7,14-7,51 (m, 7H), 7,86 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 9,46 (s, 1 H).

Ejemplo 157

1-(2-(2-(2-Propoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

157a. 2-(1-Metil-1-propoxi-etil)-fenol: Una mezcla de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenol (30 mg, 0,2 mmol) en 1-propanol (6 ml) se trató con *p*-TsOH (1 mg) a ta y se agitó 17 h a 30°C. Entonces, la mezcla se trató con acetato sódico (0,22 mmol) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de tolueno-hexano (1:1) para dar 16 mg (rendimiento del 41%) de 157a como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,91 (t, J = 7,50 Hz, 3 H), 1,59-1,69 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 3,28 (t, J = 7,09 Hz, 2 H), 6,81-6,87 (m, 2H), 7,06 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 8,82 (s, 1H).

157b. 2-[2-(1-Metil-1-propoxi-etil)-fenoxi]-3-nitro-piridina: Una mezcla de 157a (16 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) se trató con 2-cloro-3-nitro-piridina (15 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (90 mg, 0,28 mmol) a ta y luego se agitó 2 h a ta. La mezcla se diluyó con diclorometano y agua y la fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo-tolueno (1:33) para dar 20 mg (rendimiento del 80%) de 157b como un aceite incoloro. (M-C₃H₇O)⁺ = 257. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,76 (t, J = 7,24 Hz, 3 H), 1,24 (dc, J = 7,07 Hz, J =

ES 2 340 179 T3

7,24 Hz, 2 H.), 1,59 (s, 3 H), 3,15 (t, J = 7,07 Hz, 2 H), 7,01 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,24-7,32 (m, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 8,33 (m, 1H), 8,38 (m 1H).

157c. 2-[2-(1-Metil-1-propoxi-etil)-fenoxi]-piridin-3-ilamina: Una mezcla de 157b (20 mg, 0,06mmol) en acetato de etilo (2,2 ml) se trató con 10% de Pd/C (2 mg) y se agitó 17 h bajo H₂ (1 atm (0,1 MPa)). La mezcla se volvió a tratar con 10% de Pd/C (2 mg) y se agitó 17 h a ta y 24 h a 30°C. La mezcla se filtró a través de papel de micro-fibra de vidrio y el filtrado se concentró a vacío para dar 17 mg (rendimiento del 100%) de 157c como un sólido. (M-C₃H₇O)⁺ = 227. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,84 (t, J = 7,23 Hz, 3 H), 1,46 (dc, J = 7,09 Hz, J = 7,23 Hz, 2 H.), 1,60 (s, 3 H), 3,21 (t, J = 7,09 Hz, 2 H), 4,01 (s (a), 2 H), 6,81 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,51-7,55 (m, 2 H).

Ejemplo 157: Una mezcla de 157c (17 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se trató con 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato (18 mg, 0,09 mmol) y se agitó 17 h a ta. La mezcla se volvió a tratar con 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato y se agitó 2 h a ta. La mezcla se diluyó con diclorometano y una disolución de hidrogenocarbonato de sodio (sat.) y la fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio) y se filtró. El residuo se purificó por CL preparativa en YMC Pack C-18 usando un gradiente de acetonitrilo en tampón de acetato sódico (0,05%) para dar 15 mg (rendimiento del 52% del Ejemplo 157 como un sólido pegajoso amarillo claro. (M-H)⁻ = 488. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,88 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,64-1,70 (m., 2 H.), 1,68 (s, 3 H), 3,31 (t, J = 7,67 Hz, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 7,10 (s (a), 1 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,83 (m, 1 H), 8,23 (m, 1 H), 8,56 (m, 1 H), 9,20 (s (a), 1H).

Ejemplo 158

158a. 1-(2-(3-(2-Etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

158a. 1-(2-(3-(2-Hidroxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea: 158a se preparó según el procedimiento descrito para 153a usando 3-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de etilo y bromuro de metilmagnesio en lugar de metil-litio.(M+H) = 448.

Ejemplo 158: Se preparó a partir de 158a y ácido p-toluenosulfónico (1,1 equiv.) según el procedimiento descrito para el Ejemplo 153. (M+H)⁺ = 476. RMN ¹H (rotámeros) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,04 (3 H, t, J=6,95 Hz), 1,44 (5 H, s), 3,18 (2 H, c, J=7,07 Hz), 7,04 (1 H, dd, J=7,96, 1,64 Hz), 7,07-7,11 (1 H, m), 7,16 (1 H, t), 7,21-7,26 (1 H, m, J=8,08 Hz), 7,30 (2 H, d, J=8,84 Hz), 7,36-7,43 (2 H, m), 7,52-7,58 (2 H, m), 7,69 (1 H, td, J=4,29, 1,77 Hz), 8,54 (1 H, dt, J=7,89, 1,86 Hz), 8,70-8,74 (1 H, m), 9,51-9,57 (1 H, m).

Ejemplo 159

159. 1-2-{[1-(2-Metoxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea

Una mezcla de 1-[2[2-(1-hidroxi-1-1-metil-etil)-fenoxi]-piridin-3-il]3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea (20 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml) se trató a ta con tricloroacetoneitrilo (17 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (2 mg, 0,0045 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 17 h y se volvió a tratar con carbonato de cesio (15 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó durante 7 h a ta y se trató en otro momento con carbonato de cesio (15 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó durante 17 h a ta, se diluyó con DCM y se filtró a través de un papel de microfibras. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM y la mezcla se diluyó con ciclohexano hasta que la mezcla se volvió turbia. La mezcla se trató a ta con 2-metoxietanol (10 mg, 0,135 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (1,4 mg, 0,018 mmol) y luego se agitó durante 24 h a ta. La mezcla se trató con piridina (7 mg, 0,090 mmol), se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase acuosa se reextrajo con DCM y la fase orgánica combinada se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo en tolueno (5 al 10%) para dar 4 mg (rendimiento del 17%) del Ejemplo 159 como un aceite pegajoso incoloro. (M+H)⁺ = 506; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,54 (s, 6 H), 3,36 (s, 3 H), 3,46 (t, J = 4,21 Hz, 2 H), 3,79 (dd, J= 4,21 Hz, 2 H), 7,00 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 3 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,51-7,53 (m, 2 H), 7,65 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 8,42 (s, a), 1 H), 8,65 (s (a), 1 H), 8,70 (m, 1H).

Ejemplo 160

160. 1-(2-(2-(1-(2-Metoxietoxi)etil)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

El Ejemplo 160 se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 159. (M+H) = 492. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,29 (d, J=6,32 Hz, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,59 (m, 2 H), 3,34 (m, 2H), 4,56 (c, J=6,32 Hz, 1 H), 7,06-7,14 (m, 2 H), 7,29-7,38 (m, 4 H), 7,51 (dd, J=7,33, 1,77 Hz, 1 H), 7,56-7,66 (m, 3 H), 8,55 (dd, J=7,83, 1,52 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H).

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 161

1-(2-(2-(2-Cianopropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi)fenil)urea

5 161a. *2-(2-(Benciloxi)fenil)-2-metilpropanonitrilo*: Una mezcla de 2-benciloxifenilacetronitrilo (2 g, 8,9 mmol), hidruro de sodio (aceite al 60%, 900 mg, 22,4 mmol) y yodometano (1,2 ml, 19,7 mmol) en DMF (40 ml) se agitó a ta durante 48 h y se extinguió con disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio anh.), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo : hexanos/1 : 10) dio 2,8 g de 161a. (M+H)⁺ = 252; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,82 (s, 6 H), 5,23 (s, 2H), 6,90-7,56 (m, 9H).

161b. *2-(2-Hidroxifenil)-2-metilpropanonitrilo*: Una mezcla de 161a (2,2. g, 8,8 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (200 mg) en acetato de etilo (8 ml) se agitó a ta bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 h, se filtró a través de Celite y se evaporó. El compuesto resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

15 161c. *2-Metil-2-(2-(3-nitropiridin-2-iloxi)fenil)propanonitrilo*: 161c se preparó a partir de 161b y 2-cloro-3-nitropiridina según el procedimiento descrito para 2a. (M+H)⁺ = 284; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,87 (s, 6 H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 1 H), 7,42 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H).

20 161d. *2-(2-(3-Aminopiridin-2-iloxi)fenil)-2-metilpropanonitrilo*: 161d se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2b. (M+H)⁺ = 254; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,73 (s, 6 H), 6,93 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H).

25 Ejemplo 161: Se preparó a partir de 161d y *p*-trifluorometoxifenilisocianato según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. (M+H)⁺ = 457; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 (s, 6 H), 7,10 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

Ejemplo 162

1-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(2-vinilfenoxi)piridin-3-il)urea

35 162a. *2-(2-Bromofenoxi)-3-nitropiridina*: Una mezcla de 2-bromofenol (10 g, 57 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (9,16 g, 57 mmol) y carbonato de cesio (18,6 g, 57 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 23°C durante 48 h. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. El sólido se filtró y se secó a vacío para proporcionar 15,7 g (93%) de 162a. (M+H)⁺ = 296.

40 162b. *2-(2-Bromofenoxi)piridin-3-amina*: Una mezcla de 162a (5 g, 16,9 mmol), 5% de paladio sobre carbón (600 mg) en 75 ml de acetato de etilo se agitó a 23°C durante 18 h bajo 1 atm (0,1 MPa) de hidrógeno. El hidrógeno se eliminó y la disolución se filtró sobre una almohadilla de CeliteTM y el filtrado se concentró a vacío para dar 4,07 g (91%) de 162b. (M+H)⁺ = 266.

45 162c. *1-(2-(2-Bromofenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea*: A 162b (3 g, 11,3 mmol) en 22 ml de THF se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (1,7 ml, 11,3 mmol) y la mezcla se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (BiotageTM, sílice, gradiente de 25% de CH₃CN/cloruro de metileno) proporcionando 3,46 g (66%) de 162c como un aceite de color tostado. 50 (M+H)⁺ = 468. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,08 (dd, J=7,96, 4,93 Hz, 1 H) 7,20-7,27 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,34-7,39 (m, 1 H) 7,43-7,53 (m, 1 H) 7,54-7,59 (m, 2 H) 7,63 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1 H) 7,71-7,77 (m, 1 H) 8,55 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 162: Un matraz secado al horno de 10 ml tapado con un septo de goma se evacuó y se rellenoó con argón. 55 El matraz se cargó con 162c (125 mg, 0,27 mmol), cloruro de tetraetilamonio (45 mg, 0,27 mmol) y se evacuó y se rellenoó con argón. Se añadieron DMF (2,6 ml), tributil(vinil)estannano (101 ml, 0,35 mmol) y se burbujeoó argón por la mezcla durante 20 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (11,2 mg, 0,016 mmol), el septo se sustituyó por una tapa roscada de Teflon[®], el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80°C durante 72 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se añadió una disolución de KF en agua (1,1 eq./1 ml de agua) y la mezcla se agitó durante 30 min, luego se filtró a través 60 de Celite[®]. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (disolvente A: 10% de acetonitrilo-90% de agua + 0,1% de TFA; disolvente B: 90% de acetonitrilo-10% de agua + 0,1% de TFA, con del 20% de B al 100% en gradiente de 7 min. Columna: YMC Pack C-18 20 x 100 mm. Velocidad de flujo = 20 ml/min) para dar 70 mg (64%, sal de TFA) del Ejemplo 162. (M+H)⁺ = 416. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,28 (d, J=11,87 Hz, 1 H) 5,85 (d, J=16,93 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J=17,81, 11,24 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=7,83, 4,80 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,26-7,36 (m, 4 H) 7,56 (d, J=9,09 Hz, 2 H) 7,62 (dd, J=4,80, 1,52 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=7,83, 1,52 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

ES 2 340 179 T3

El Ejemplo 163 enumerado en la Tabla 1 se preparó similarmente a como se describe en el Ejemplo 162.

Ejemplo 164

1-(2-(2-Ciclopropilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea

Un matraz que puede volver a hermetizarse secado al horno de 15 ml tapado con un septo de goma se evacuó y se relleno con argón. El matraz se cargó con el Ejemplo 162 (58 mg, 0,14 mmol), cloruro de metileno (1,4 ml) y a -10°C se añadieron la disolución de dietilcinc en tolueno (1,1 M, 634 μ l, 0,59 mmol) seguido del diyodometano (55 μ l, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 16 h y se añadió disolución acuosa de NH₄Cl (sat) y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (disolvente A: 10% de acetonitrilo-90% de agua + 0,1% de TFA; disolvente B: 90% de acetonitrilo-10% de agua + 0,1% de TFA, con del 20% de B al 100% en gradiente de 25 min. Columna: YMC Pack C-18 20 x 250 mm. Velocidad de flujo = 20 ml/min) para dar 30 mg (50%, sal de TFA) del Ejemplo 164. (M+H)⁺ = 430. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,56-0,62 (m, 2 H) 0,73-0,78 (m, 2 H) 1,79-1,86 (m, 1 H) 7,00 (dd, J=7,58, 1,52 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J=7,96, 4,93 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=7,71, 1,39 Hz, 1 H) 7,14-7,23 (m, 2 H) 7,30 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,53-7,58 (m, 2 H) 7,63 (dd, J=4,93, 1,64 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 165

(E)-3-(2-(3-(3-(4-(Trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)fenil)acrilato de terc-butilo

Un matraz secado al horno de 10 ml tapado con un septo de goma se evacuó y se relleno con argón. El matraz se cargó con 163c (200 mg, 0,43 mmol), DMF (2,2 ml), *terc*-acrilato de butilo (125 μ l, 0,95 mmol), trietilamina (120 μ l, 0,95 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,021 mmol). El septo se sustituyó por una tapa roscada de Teflon®, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 140°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se repartió entre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, las fases se separaron y fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (disolvente A: 10% de acetonitrilo-90% de agua + 0,1% de TFA; disolvente B: 90% de acetonitrilo-10% de agua + 0,1% de TFA, con del 20% de B al 100% en gradiente de 7 min. Columna: YMC Pack C-18 20 x 100 mm. Velocidad de flujo = 20 ml/min) para dar 50 mg (23%, sal de TFA) del Ejemplo 165. (M+H)⁺ = 516. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,38 (s, 10 H) 7,11 (dd, J=7,96, 4,93 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,27-7,33 (m, 3 H) 7,45-7,51 (m, 1 H) 7,54-7,62 (m, 3 H) 7,64 (dd, J=4,93, 1,64 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=7,83, 1,26 Hz, 1 H) 8,59 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H).

Los Ejemplos 166-212 y 217 enumerados en la Tabla 2 más adelante se prepararon similarmente a como se describe previamente para el Ejemplo 86.

Ejemplo 213

1-(4-Acetilfenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea

213a. *1-(4-Acetilfenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea*: Se disolvió 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (484,6 mg, 2 mmol) en 7 ml de CH₂Cl₂. A esta disolución enfriada hasta -20°C se añadieron en partes 0,4 ml de TEA seguido de 363 mg (2 mmol) de 1-(4-isocianatofenil)etanona. La agitación continuó mientras que la temperatura se dejó aumentar hasta ambiente. Después de agitar 1 noche a ta, los volátiles se evaporaron a sequedad y el residuo aceitoso oscuro se trituró con éter de petróleo/éter para dar 658,6 mg (rendimiento del 82%) de 213a como un polvo gris. Pureza por HPLC 90%, 3,762 min (Procedimiento A: HPLC: 90% de pureza, Shimadzu Phenomenex S5 ODS 4,6 x 50 mm Luna, velocidad de flujo 2,5 ml/min; detección a 220 nM; elución en gradiente 0% al 100% de B durante 4 min; (A= 10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄ y B= 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄). [M+H]⁺ = 404,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 2,48 (s, 3 H), 6,82 (dd, J=7,9 Hz y J=1,8 Hz, 2 H), 6,98 (c, J=8,4 Hz y J=5,3 Hz, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,41 (dd, J=7,9 Hz, y J=1,8 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1H); 7,81 (dd, J=4,8 Hz y J=1,8 Hz, 1H); 7,85 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,92 (s, 1H); 8,58 (dd, J=8,4 Hz y J=1,8 Hz, 1H).

213b. *1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-hidroxietil)fenil)urea*: Se disolvió 213a (568 mg, 1,41 mmol) en 7 ml de isopropanol. A esta disolución se añadieron 53,3 mg (1,41 mmol) de NaBH₄ y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Los volátiles se evaporaron, se añadieron 10 ml de CH₂Cl₂ y la disolución se lavó dos veces con 2 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite viscoso. La trituración del material bruto con metanol dio 213b en un polvo blanco (142 mg, pureza por HPLC 96,4%, 3,583 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 406,12; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (d, J=6,6 Hz, 3H); 1,32 (s, 9 H); 4,65 (m, 1 H); 5,04 (d, J=4,95 Hz, 1H); 6,91 (dd, J=7,8 Hz y J=1,4 Hz, 2 H), 7,05 (c, J=7,7 Hz y J=4,95 Hz, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,22 (dd, J=7,9 Hz, y J=1,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,38 (d, J=8,8 Hz, 2 H); 7,42 (dd, J=8,3 Hz y J=1,7 Hz, 1H); 7,65 (dd, J=4,95 Hz y J=1,9 Hz, 2H); 8,55 (dd, J=7,7 Hz y J=1,9 Hz, 1H); 8,56 (s, 1H); 9,37 (s, 1H). Se aisló una segunda cosecha de 229 mg de las aguas madres (rendimiento del 65%).

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 213: A 22,9 mg (0,0565 mmol) de 213b en 1,5 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 4 gotas de SOCl₂ (exceso). La disolución se agitó durante 2 h y se concentró a sequedad. Se añadieron 54 mg (0,285 mmol) de N-metil(3-(trifluorometil)fenil)metanamina y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. Los volátiles se evaporaron. Se añadieron 3 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se lavó dos veces con 1 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un residuo aceitoso, se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento B (Shimadzu Phenomenex Luna 5u 21,2 x 100; velocidad de flujo 20 ml/min; detección a 220nm; elución en gradiente del 0% al 100% de B durante 20 min; (A= 10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,1% de TFA y B= 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA)); para dar el producto deseado. Pureza por HPLC 98,5%). EMHR(ESI) m/z calcd para C₃₃H₃₆N₄O₂F₃ [M+H]⁺ 577,2790, hallado 577,2773.

Ejemplo 222

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-4-((1-isobutylpiperidin-4-il)metoxi)fenil)urea

222a. *1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)urea*: A una disolución de 4-((1-bencilpiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea (200 mg, 0,343 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 10% de Pd/C (20 mg, 10%). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo H₂ durante 16 h. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (10 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y se arrastró con tolueno para proporcionar 222a (160 mg, rendimiento del 95%) como un polvo blanquecino. EM-CL ESI 493 [M+H]⁺.

222b. *1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-4-((1-isobutylpiperidin-4-il)metoxi)fenil)urea*: A una disolución del producto de 222a (100 mg, 0,203 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaBH₄CN (28 mg, 0,44 mmol), HCl conc. (10 µl), seguido de isobutiraldehído (32 µl, 0,507 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se suspendió en EtOAc. Se filtró y se lavó con H₂O. La torta de filtración se redisolvió en MeOH y se trató con 1 eq. de TFA. El MeOH se evaporó y se bombeó a sequedad para proporcionar el Ejemplo 222 (72 mg, 65%). EM-CL ESI 549 [M+H]⁺.

El Ejemplo 223 enumerado en la Tabla 2 más adelante se preparó similarmente a como se describe para el Ejemplo 222. Los Ejemplos 224-231 enumerados en la Tabla 2 más adelante y el Ejemplo 233 enumerado en la Tabla 3 más adelante se prepararon similarmente a como se describe para los Ejemplos 1-4. El Ejemplo 232 enumerado en la Tabla 3 se preparó similarmente a como se describe para los Ejemplos 56-63.

Ejemplo 234

1-(2-(1,2,3,4-Tetrahydroquinolin-8-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

234a. *(8-Hidroxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona*: Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-ol (250 mg, 1,68 mmol), diisopropiletil-amina (594 µl, 3,36 mmol) y cloruro de benzoílo (388 µl, 3,36 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se evaporó y se diluyó con THF (5 ml). Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (830 mg, 16,8 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 234a (425 mg) bruto. (M+H)⁺ = 254.

234b. *(8-(3-Nitropiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona*: Una mezcla de 1-benzoil-3-[2-(2-terc-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-tiourea (425 mg, 1,68 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (303 mg, 1,91 mmol) y carbonato de cesio (622 mg, 1,91 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 18 h. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido formado se aisló por filtración y se secó a vacío para dar 234b (630 mg). (M+H)⁺ = 376.

234c. *(8-(3-Aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)-metanona*: Una mezcla de 234b (500 mg, 1,33 mmol), 5% de paladio sobre carbón (50 mg) en acetato de etilo (20 ml) se agitó a ta durante 18 h bajo 1 atm (0,1 MPa) de hidrógeno. La disolución se filtró sobre una almohadilla de CeliteTM y se evaporó a vacío para proporcionar 234c (460 mg). (M+H)⁺ = 346.

234d. *1-(2-(1-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Una mezcla de 234c (500 mg, 1,33 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (200 µl, 1,33 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 24 h. La disolución se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar 234d (320 mg). (M+H)⁺ = 549.

Ejemplo 234: Se diluyó 234d (227 mg, 0,41 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió butil-litio (1,6 M/hexanos, 2,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, la disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron. Se obtuvieron 180 mg de material bruto de los que 30 mg se purificaron directamente usando HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 234 como una sal de TFA (6,5 mg). (M+H)⁺ = 445. RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ ppm 1,80 (m, 2H), 2,73 (t ancho, J = 6,32 Hz, 2H), 3,17 (m, 2H), 6,44 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9,09 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 4,80, 1,77, 1H), 8,46 (dd, J = 7,83, 1,51 Hz, 1H), 8,62 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H).

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 235

1-(2-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

- 5 Una mezcla del Ejemplo 234 (140 mg, 0,32 mmol), carbonato de cesio (104 mg, 0,32 mmol) y yoduro de metilo (20 μ l, 0,32 mmol) en acetona (10 ml) se agitó durante 18 h. La disolución se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 235 como una sal de TFA (7 mg). (M+H)⁺ = 459. RMN ¹H (400 MHz, DMSO *d*₆) δ ppm 1,78 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,88 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 7,83, 5,05 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,74 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 236

- 15 *1-(2-(3,3-Dimetilindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

236a. *4-Bromoindolin-2-ona*: Una mezcla de 4-bromoindolin-2,3-diona (5 g, 22,12 mmol) e hidracina hidratada (22 ml) se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con agua. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 236a (3,65 g). (M+H)⁺ = 214.

20 236b. *4-Bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona*: Una mezcla de 236a (3,65 g, 17,2 mmol) se diluyó en THF (100 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadieron hexametildisilazano de litio (1,0 M/THF, 64,5 ml) y yodometano (2,68 ml, 43 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron. El material bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de 25-50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 236b (0,93 g). (M+H)⁺ = 240.

30 236c. *4-Hidroxi-3,3-dimetilindolin-2-ona*: Se diluyó 236b (930 mg, 3,87 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió metil-litio (1,6 M/Et₂O, 3,87 mmol) seguido de la adición de *tert*-butil-litio (1,7 M/pentano, 7,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió borato de triisopropilo (893 μ l, 3,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió ácido peracético (32% en peso/ácido acético, 919 μ l, 3,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Entonces se añadió una disolución de tiosulfato de sodio (1 M) y la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió una disolución de hidróxido sódico (1 M) y la fase acuosa se lavó dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánica se acidificó usando HCl 4 N y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar 236c (54 mg). (M+H)⁺ = 178.

40 236d. *3,3-Dimetil-4-(3-nitropiridin-2-iloxi)indolin-2-ona*: Una mezcla de 236c (54 mg, 0,30 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (72 mg, 0,46 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,46 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 2 h. La disolución se filtró y se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar un producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. (M+H)⁺ = 300.

45 236e. *4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)-3,3-dimetilindolin-2-ona*: Una mezcla de 236e (50 mg) bruto, cinc (75 mg) y cloruro de amonio (50 mg) en EtOH (4 ml) y acetato de etilo (4 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La disolución se enfrió hasta ta, se filtró sobre CeliteTM y se usó directamente en la siguiente etapa. (M+H)⁺ = 270.

50 236f. *1-(2-(3,3-Dimetil-2-oxoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Se agitó una mezcla bruta de 236e (81 mg, 0,3 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (68 μ l, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) a ta durante 18 h. La disolución se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar 236f como una sal de TFA (30 mg). (M+H)⁺ = 473.

55 Ejemplo 236: Se diluyó 236f (10 mg, 0,02 mmol) en THF a ta y se añadió hidruro de litio y aluminio (20 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadió sulfato de sodio decahidratado y la disolución se agitó durante 30 min y se filtró sobre CeliteTM. La disolución se evaporó y se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 236 como una sal de TFA (3 mg). (M+H)⁺ = 459. RMN ¹H (400 MHz, DMSO *d*₆) δ ppm 1,18 (s, 6H), 3,18 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 6,46 (m, 1 H), 7,00 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,08, 4,80 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 9,10 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 9,09 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 4,80, 1,52 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 9,35, 1,52 Hz, 1H), 8,66 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H).

Ejemplo 237

*1-(2-(3-*tert*-Butil-1-metil-2-oxoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

- 65 El Ejemplo 237 se preparó usando procedimientos similares a como se describen en el Ejemplo 236. (M+H)⁺ = 515.

Ejemplo 238

1-(2-(2-Benzil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

238a. @5-Amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)(fenil)metanona: Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina (5 g, 33,7 mmol), diisopropiletilamina (6,55 ml, 37 mmol) y cloruro de benzoilo (3,92 ml, 33,7 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 238a bruto (6,74 g que contenía 36% de N-(2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)benzamida). (M+H)⁺ = 253.

238b. (5-Hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)(fenil)metanona: Se suspendió una mezcla de 238a (1,85 g, 7,33 mmol) en agua (20 ml) y ácido sulfúrico (5 ml) y se agitó a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (1,01 g, 14,66 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío. El material bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (50 al 100% de acetato de etilo/hexanos) para dar 238b (650 mg). (M+H)⁺ = 254.

238c. (5-(3-Nitropiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)(fenil)metanona: Una mezcla de 238b (650 mg, 2,57 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (407 mg, 2,57 mmol) y carbonato de cesio (837 mg, 2,57 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a ta durante 18 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío para dar 238c bruto que todavía contenía DMF, que se usó directamente en la siguiente etapa. (M+H)⁺ = 376.

238d. (5-(3-Aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)(fenil)-metanona: Una mezcla de 238c (965 mg, 2,57 mmol), cinc (840 mg, 12,9 mmol) y cloruro de amonio (687 mg, 12,9 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de Celite™ y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (25 al 50% de acetato de etilo/hexanos) para dar 238d bruto que todavía contenía DMF. (M+H)⁺ = 346.

238e. 1-(2-(2-Benzil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea: Una mezcla de 238d (443 mg, 1,29 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (292 µl, 1,94 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a ta durante 18 h. Se añadió agua y el sólido formado se aisló por filtración (660 mg). (M+H)⁺ = 549.

238f. 1-(2-(1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea: Se diluyó 238e (660 mg, 1,2 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió butil-litio (1,6 M/hexanos, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, la disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron. El material bruto se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar 238f como la sal de 2 TFA (100 mg). (M+H)⁺ = 445.

Ejemplo 238: Una mezcla de 238f (40 mg, 0,06 mmol), bromuro de bencilo (7 µl, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (58 mg, 0,18 mmol) en acetona (2 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla bruta se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 238 como una sal de TFA (23 mg). (M+H)⁺ = 535. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,87-2,98 (m, 1 H), 3,24-3,35 (m, 1 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 4,37-4,48 (m, J=17,43 Hz, 4 H), 7,09 (dd, J=7,96, 4,93 Hz, 1 H), 7,16 (t, J=7,07 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,35 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,47-7,54 (m, 5 H), 7,56 (d, J=9,09 Hz, 2 H), 7,63 (dd, J=4,80, 1,77 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

Ejemplo 239

1-(2-(1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

239a. Benzoato de 1-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo: Una mezcla de quinolin-5-ol (540 mg, 3,72 mmol), 10% de paladio sobre carbón (Degussa 50% de humedad, 100 mg) se diluyó en acetato de etilo y se hidrogenó a 1 atm (0,1 MPa) durante 18 h. La mezcla se filtró sobre Celite™ y se evaporó a vacío. El material bruto se diluyó en diclorometano. Se añadieron cloruro de benzoilo (906 µl, 7,8 mmol) y diisopropiletilamina (1,97 ml, 11,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio y una disolución de HCl 1 N, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 239a (1,31 g) bruto. (M+H)⁺ = 358.

239b. (5-Hidroxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)(fenil)metanona: Se diluyó 239a (1,31 g, 3,66 mmol) en THF (20 ml). Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (769 mg, 18,3 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 239b (560 mg) bruto. (M+H)⁺ = 254.

239c. (5-(3-Nitropiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)(fenil)metanona: Una mezcla de 239b (560 mg, 2,21 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (525 mg, 3,31 mmol) y carbonato de cesio (1,08 g, 3,31 mmol) en DMF (10 ml) se

ES 2 340 179 T3

agitó a ta durante 18 h. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 239c (800 mg) bruto. $(\text{M}+\text{H})^+ = 376$.

239d. *(5-(3-Aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona*: Una mezcla de 239c (800 mg, 2,13 mmol), cinc (697 mg, 10,7 mmol) y cloruro de amonio (572 mg, 10,7 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de Celite™ y se evaporó a vacío para proporcionar 239d bruto. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. $(\text{M}+\text{H})^+ = 346$.

239e. *1-(2-(1-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Una mezcla de 239d (400 mg, 1,13 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (256 μl , 1,7 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 3 h. La disolución se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar 239e como una sal de TFA (272 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 549$.

Ejemplo 239: Se diluyó 239e (246 mg, 0,38 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió butil-litio (1,6 M/hexanos, 2,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio. La disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El material bruto se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 239 como una sal de TFA (100 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 445$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,68-1,78 (m, 2 H), 2,40 (t, $J=6,06$ Hz, 3 H), 3,09-3,18 (m, 2 H), 6,29-6,38 (m, 1 H), 6,40-6,50 (m, 1 H), 6,91-6,99 (m, 1 H), 7,03 (dd, $J=7,83$, 4,80 Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=9,09$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=9,09$ Hz, 2 H), 7,63 (dd, $J=4,80$, 1,52 Hz, 1 H), 8,51 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 240

1-(2-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

El Ejemplo 240 se preparó usando procedimientos similares a como se describen para el Ejemplo 239. $(\text{M}+\text{H})^+ = 447$.

Ejemplo 241

1-(3-(2-terc-Butilfenoxi)piridazin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea

241a. *3-(2-terc-Butilfenoxi)-6-cloropiridazina*: En un tubo a presión a ta se combinó una disolución de 3,6-dicloropiridazina (3,0 g, 20,3 mmol), 2-terc-butilfenol (3,09 g, 2,06 mmol), carbonato de potasio (2,94 g, 22,2 mmol) y dioxano (10 ml). El recipiente de reacción se equipó con una barra de agitación, se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se cerró herméticamente y se calentó a 130°C durante la noche (~ 18 h). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó dos veces con NaOH 1 N. Los lavados acuosos se retroextrajeron una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (120 g de columna de gel de sílice ISCO, 0-15% de acetato de etilo/hexano, gradiente de 30 min, mantenimiento de 10 min al 15%, 50 ml/min) proporcionó 241a como un sólido blanco (0,73 g). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263,2$, 265,3, isótopos de cloro.

241b. *3-(2-terc-Butil-6-clorofenoxi)-4,6-dicloropiridazina*: Se recogió 241a (0,73 g, 2,8 mmol) en POCl_3 (5 ml). Se observó una exotermia mediante el calentamiento significativo del matraz. La reacción se enfrió hasta ta y se burbujó gas cloro a través de la mezcla de reacción durante 3 h. Los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (15 ml) y se añadió agua gota a gota con agitación vigorosa. Se extrajo con EtOAc (100 ml) y se lavó una vez con agua y dos veces con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de cartucho de gel de sílice ISCO, 0%, luego 10% de acetato de etilo/hexano) dio 241b (380 mg). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331,1$, 333,2, patrón isotópico de cloro.

241c. *4-Azido-3-(2-terc-butil-6-clorofenoxi)-6-cloropiridazina*: A una disolución de 241b (380 mg, 1,14 mmol) en DMF (4 ml) a ta se le añadió azida de sodio (148 mg, 2,28 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 30 min. Se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó una vez con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de cartucho de gel de sílice ISCO, 0-15% de acetato de etilo/hexano, gradiente de 40 min, mantenimiento de 10 min, 30 ml/min) proporcionó 241c (360 mg). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338,1$.

Ejemplo 241: A una disolución de 241c (330 mg, 0,98 mmol) en THF:MeOH (10 ml, 1:2) a ta se añadió $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (1 ml) y 5% de Pd/C (50 mg). Con agitación vigorosa, el recipiente se evacuó cuidadosamente a vacío hasta que se observó un suave burbujeo de disolvente. Entonces, el recipiente de reacción se llenó con gas hidrógeno (1 atm (0,1 MPa)) y la reacción se agitó a ta durante ~ 4 h. La reacción se filtró a través de Celite y la almohadilla se lavó con THF:MeOH (10 ml, 1:2) para proporcionar una mezcla inseparable de 3-(2-terc-butilfenoxi)piridazin-4-amina y 3-(2-terc-butil-6-clorofenoxi)piridazin-4-amina. El disolvente se eliminó a sequedad y el residuo se recogió en diclorometano (3 ml) y se añadió 4-terc-butilfenilisocianato (250 mg) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió hexano (3 ml) y la mezcla se cargó en gel de sílice para la purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de cartucho

de gel de sílice AnaLogix RS-40, 20%-50% de acetato de etilo/hexano, gradiente de 40 min, mantenimiento de 10 min, 30 ml/min) para proporcionar el Ejemplo 241 (47 mg) - $[M+H]^+ = 419$, RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 1,40 (s, 9 H), 6,97 (dd, $J = 7,48, 1,76$, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,38 (dd, $J = 17,16, 8,80$ Hz, 4H), 7,51 (dd, $J = 7,48, 1,76$ Hz, 1 H), 8,48 (d, $J = 5,72$, 1H), 8,65 (d, $J = 5,72$, 1H) - y 1-(3-(2-*terc*-butil-6-clorofenoxi)piridazin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea (70 mg) - $[M+H]^+ = 453,2$ y $455,2$, RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (s, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 6,97 (d, $J = 8,8$, 1 H), 7,18 (dd, $J = 8,8, 2,64$ Hz, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,42 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J = 5,72$, 1H), 8,60 (d, $J = 5,72$, 1H).

Los Ejemplos 242-262 enumerados en la Tabla 5 se prepararon similarmente a como se describe previamente para los Ejemplos 1-4. Los Ejemplos 263-275 enumerados en la Tabla 6 se prepararon similarmente según los procedimientos experimentales previamente descritos.

Ejemplo 276

(E)-1-(2-(4-Fluoroestiril)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

276a. 1-(2-Bromofenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea: Una mezcla de 2-bromobencenammina (2,75 g, 16,7 mmol) y 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (3,25 g, 16,7 mmol) en DMF (32 ml) se agitó a 23°C durante 5 días. La disolución se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (BiotageTM, sílice, gradiente de 25% de hexanos/cloruro de metileno) para proporcionar 5,05 g (84%) de 276a como un sólido gris. $(M+H)^+ = 376$.

Ejemplo 276: Un vial de 1 dracma con una tapa de TeflonTM se evacuó y se rellenó con argón. El matraz se cargó con 276a (30 mg, 0,08 mmol), ácido (E)-4-fluoroestirilborónico (16 mg, 0,095 mmol), DME desgasificado (1 ml), Na_2CO_3 2 M desgasificado (80 μ l, 0,16 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (4,5 mg, 0,004 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 30 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,45 μ m con microfibra de vidrio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (disolvente A: 10% de acetonitrilo-90% de agua + 0,1% de TFA; disolvente B: 90% de acetonitrilo-10% de agua + 0,1% de TFA, con del 20% de B al 100% en gradiente de 7 min. Columna: YMC Pack C-18 20 x 100 mm. Velocidad de flujo = 20 ml/min) para dar 4 mg (12%) del Ejemplo 276. $(M+H)^+ = 417$.

Los Ejemplos 277-279 enumerados en la Tabla 6 se prepararon usando procedimientos similares a como se describe en el Ejemplo 276.

Los Ejemplos 280-364 y los Ejemplos 367-412 enumerados en la Tabla 1 se prepararon similarmente a como se describe previamente para los Ejemplos 1-4.

Ejemplo 365

1-(2-(2-Bromopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

365a. 2-Bromo-3-(3-nitropiridin-2-iloxi)piridina: Una mezcla de 2-fluoro-3-nitropiridina (2,7 g, 19,0 mmol), 2-bromo-3-hidroxipiridina (3,4 g, 19,5 mmol) y carbonato de potasio (4,3 g, 32 mmol) en dioxano (20 ml) en un recipiente a presión equipado con una barra de agitación se calentó a 100°C durante la noche (~16 h). La reacción se enfrió hasta ta y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación con acetato de etilo (150 ml). El extracto orgánico se lavó dos veces con $NaHCO_3$ sat. (~150 ml) y los lavados se retroextrajeron una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo. Trituración con acetato de etilo y luego adición de una pequeña porción de hexano. Recogida del sólido y aclarado con una pequeña porción de 50% de acetato de etilo en hexano para dar 365a (4,8 g). $(M+H)^+ = 298,0$.

365b. 2-(2-Bromopiridin-3-iloxi)piridin-3-amina: Se recogió 365a (4,66 g, 15,6 mmol) bajo nitrógeno en metanol (50 ml) y ácido acético (15 ml). Se añadieron hierro en polvo (6,4 g) y una barra de agitación grande. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y entonces la reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta ta, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó abundantemente con metanol. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recogió en diclorometano, los sólidos se eliminaron y se aclararon con un mínimo de diclorometano y los sólidos se desecharon. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. Los lavados acuosos se retroextrajeron una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 365b (4,2 g). $(M+H)^+ = 266$ y 268 , patrón isotópico de bromo.

365c. 1-(2-(2-Bromopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea: A una disolución de 365b (496 mg, 1,86 mmol) en diclorometano (3 ml) a ta se añadió 4-trifluorometoxifenilisocianato (416 mg, 2,05 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se diluyó con hexano (~3 ml) y la mezcla se cargó en un cartucho de gel de sílice para la cromatografía ultrarrápida (40 g de Analogix, gradiente del 0-40% de acetato de etilo en hexano durante 35 min, mantenimiento de 5 min, 40 ml/min) para proporcionar 365c (656 mg). $(M+H)^+ = 469$ y 471 , patrón isotópico de bromo.

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 365: Una mezcla de 365c (70 mg, 0,150 mmol), ácido ciclopentenilborónico (21 mg, 0,185 mmol), carbonato sódico (60 mg), tolueno (1 ml), metanol (0,25 ml) y agua (0,05 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (5 mg) y la reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min adicionales. La reacción se tapó y se calentó a 80°C durante la noche. Se añadió acetato de etilo (2 ml), la reacción se filtró y se concentró. La purificación por HPLC prep. (28 mm x100 mm C18, 20-100% de disolvente B, grad de 10 min, mantenimiento de 2 min, 25 ml/min, disolvente A = 10% de MeOH/agua + 0,1% de TFA, disolvente B = 90% de MeOH/agua + 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título (~10 mg). (M+H)⁺ = 457,1.

10 Ejemplo 366

1-(2-(2-Ciclopentilpiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

A una disolución del Ejemplo 365 (~5 mg) en metanol (2 ml) se añadió 5% de Pd/C. El recipiente se evacuó con un suave vacío hasta que el disolvente burbujeó cuidadosamente. Entonces se añadió gas hidrógeno y se burbujeó a través de la disolución durante 5 min. Entonces, la reacción se agitó bajo hidrógeno durante 30 min. Se filtró a través de Celite y se aclaró con THF:metanol (1:1,2x10 ml). El disolvente se eliminó. La purificación por HPLC prep. (20 mm x 100 mm C18, 20-100% de disolvente B, grad de 10 min, mantenimiento de 2 min, 20 ml/min., disolvente A = 10% de MeOH/agua + 0,1% de TFA, disolvente B = 90% de MeOH/agua + 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título (4,5 mg). (M+H)⁺ = 459,1.

Ejemplo 413

25 *1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-3-{2-[2,4,4-trimetil-1-benzopiran-2-il]-fenoxi}-piridin-3-il}-urea*

413a. *2-[2,4,4-Trimetil-1-benzopiran-2-il]-fenol*: Una mezcla de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenol (60 mg, 0,39 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 ml) se trató con p-TsOH (1 mg) a ta y se agitó 3 h a 30°C. Entonces, la mezcla se trató con acetato sódico (2 mg) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de tolueno en hexano (50 al 52%) para dar 42 mg (rendimiento del 40%) de 413a como un sólido blanco. (M-H) = 267. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,10 (d, J= 14,1 Hz, 1 H), 2,60 (d, J= 14,1 Hz, 1 H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,94 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,26-7,30 (m, 2 H), 8,15 (s (a), 1H).

35 413b. *3-Nitro-2-[2-(2,4,4-trimetil-1-benzopiran-2-il)-fenoxilpiridina*: Se preparó 413b a partir de 413a y 2-cloro-3-nitropiridina según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2a. (M+H)⁺ = 391. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,11 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 2,94 (d, J= 14,1 Hz, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 7,11-7,13 (m, 2 H), 7,15-7,18 (m, 2 H), 7,20-7,26 (m, 3 H), 7,57 (m, 1H), 8,40-8,44 (m 2 H).

40 413c. *2-[2-(2,4,4-Trimetil-1-benzopiran-2-il)-fenoxi]-piridin-3-ilamina*: Una mezcla de 413b (49 mg, 0,12 mmol) en acetato de etilo (5,1 ml) se trató con 10% de Pd/C (10 mg) y se agitó 17 h a 35°C bajo H₂ (1 atm (0,1 MPa)). La mezcla se volvió a tratar con 10% Pd/C (10 mg) y se agitó 1 h a 40°C bajo H₂ (1 atm (0,1 MPa)). La mezcla se filtró a través de un papel de microfibras de vidrio y el filtrado se concentró a vacío para dar 35 mg (rendimiento del 100%) de 413c. (M+H)⁺ = 361. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,12 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,82 (d, J= 14,2 Hz, 1 H) 3,92 (s (a), 2 H), 6,87-6,92 (m, 3 H), 6,99-7,08 (m, 2 H), 7,10 (m, 1 H), 7,13-7,20 (m, 3 H), 7,50 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H).

50 Ejemplo 413: Se preparó a partir de 413c y p-trifluorometoxifenilisocianato según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. (M+H)⁺ = 564. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,88 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 2,03 (d, J= 14,2 Hz, 1 H), 2,53 (d, J= 14,2 Hz, 1 H), 6,55 (s (a), 1 H), 6,90-6,97 (m, 3 H), 7,05-7,26 (m, 8 H), 7,37-7,39 (m, 2 H), 7,53 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 8,53 (m, 1 H).

Ejemplo 414

55 *1-(2-(2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

Se colocó 1-(2-(2-acetilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea (25 mg, 0,057 mmol) en 600 µl de etilenglicol, luego ortoformiato de trietilo (11 µl, 0,64 mmol) seguido de tribromuro de tetrabutilamonio (3 mg, 0,0057 mmol) y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C, se añadió metanol y se purificó por HPLC preparativa (disolvente A: 10% de acetonitrilo-90% de agua + 0,05% de NH₄OAc; disolvente B: 90% de acetonitrilo-10% de agua + 0,05% de NH₄OAc, con del 20% de B al 100% en gradiente de 7 minutos. Columna: YMC Pack C-18 20 x 100 mm. Velocidad de flujo = 20 ml/min) dando 10 mg (38%) del Ejemplo 414. (M+H)⁺ = 476. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,67 (3 H, s), 3,52 (2 H, t, J=6,82 Hz), 3,70-3,76 (2 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=7,83, 4,80 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=8,08, 1,01 Hz), 7,25 (1 H, td, J=7,52, 1,14 Hz), 7,30 (2 H, d, J=8,59 Hz), 7,39 (1 H, td, J=7,64, 1,64 Hz), 7,53 (1 H, dd, J=7,71, 1,64 Hz), 7,56 (2 H, d), 7,59 (1 H, dd, J=4,80, 1,77 Hz), 8,50 (1 H, dd, J=7,83, 1,77 Hz), 8,61 (1 H, s), 9,64 (1 H, s).

ES 2 340 179 T3

Ejemplo 415 y Ejemplo 416

1-(2-(3-(2-(1H-Tetrazol-1-il)propan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea y *1-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea*

Se colocaron 1-(2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea (Ejemplo 418) (37 mg, 0,083 mmol) y dietilfosforamidato de di-*tert*-butilo (27 μ l, 0,083 mmol) en 1 ml de THF y se añadió tetrazol (17 mg, 0,248 mmol). Como la reacción no avanzaba, la mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a -40°C y se añadió m-CPBA (36 mg, 0,218 mmol) y se agitó durante 16 h a 23°C. Se añadió una disolución acuosa de 10% de hidrogenosulfito de sodio (2 ml) y se agitó durante 10 min. Se añadió acetato de etilo, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de 10% de hidrogenosulfito de sodio, 0,5 N de hidróxido sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (disolvente A: 10% de acetonitrilo-90% de agua + 0,1% de TFA; disolvente B: 90% de acetonitrilo-10% de agua + 0,1% de TFA, con del 20% de B al 100% en gradiente de 7 minutos. Columna: YMC Pack C-18 20 x 100 mm. Velocidad de flujo = 20 ml/min) proporcionando 8 mg (16%) del Ejemplo 415 y 5 mg (11%) del Ejemplo 416. Ejemplo 415: (M-H)⁺ = 498. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,13 (6 H, s), 6,84-6,87 (1 H, m), 6,92 (1 H, t, J=2,02 Hz), 7,08-7,11 (2 H, m, J=5,05, 5,05, 2,78 Hz), 7,30 (2 H, d, J=8,59 Hz), 7,38 (1 H, t, J=8,08 Hz), 7,52-7,56 (2 H, m), 7,67 (1 H, dd, J=4,67, 1,64 Hz), 8,53 (1 H, dd, J=7,96, 1,64 Hz), 8,68 (1 H, s), 9,03 (1H, s), 9,50 (1 H, s). Ejemplo 416: (M+H)⁺ = 430. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,10 (3 H, s), 5,12-5,14 (1 H, m, J=1,52 Hz), 5,47 (1 H, s), 7,07-7,12 (2 H, m), 7,28-7,33 (3 H, m), 7,35-7,43 (2 H, m), 7,51-7,59 (2 H, m), 7,65-7,74 (1 H, m), 8,54 (1 H, dd, J=7,83, 1,77 Hz), 8,73 (1 H, s), 9,55 (1 H, s).

Ejemplo 417

1-(2-(2-(4-Etoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

417a. *4-(2-Hidroxifenil)-tetrahidro-2H-piran-4-ol*: A 0°C se añadió una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,6 M en hexanos, 4,95 ml, 7,9 mmol) a una disolución de 2-bromofenol (0,4 ml, 3,45 mmol) en éter dietílico (10 ml). La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 2 h, después de lo cual se enfrió hasta -78°C para la adición de tetrahidro-4H-piran-4-ona (448 μ l, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml). Se añadió acetato de etilo y la fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio anh.), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa. (M-H) = 193.

417b. *2-(4-Etoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)fenol*: Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg, 0,05 mmol) a una disolución de 417a (60 mg, 0,3 mmol) en etanol (3 ml) a ta. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio anh.), se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa. (M-H) = 222.

417c. *2-(2-(4-Etoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)piridin-3-amina*: Se preparó 417c a partir de 417b siguiendo los procedimientos para 2a y 2b. (M+H)= 315.

Ejemplo 417: Se preparó a partir de 417c y *p*-trifluorometoxifenilisocianato según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. (M-H) = 516. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,12 (m, 4H), 3,08 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (m, 4H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,67 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo 418

1-(2-(2-(3-Hidroxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

El Ejemplo 418 se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 132. (M-H)⁺ = 474.

Los Ejemplos 419-503 enumerados en la Tabla 2 se prepararon similarmente según los procedimientos experimentales previamente descritos para el Ejemplo 86 y 46-52. Los Ejemplos 504-580 en la Tabla 3 se prepararon similarmente según los procedimientos descritos para los Ejemplos 56-63 y 76-77.

Ejemplo 581

1-(6-Ciano-2-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

581a. *2-(2-Etoxipropan-2-il)fenol*: Se preparó a partir de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenol (J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 771), ácido *p*-toluenosulfónico y etanol según el procedimiento descrito para 417b.

ES 2 340 179 T3

581b. 2-(2-(2-Etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-amina: Se preparó a partir de 581a siguiendo los procedimientos para 2a y 2b.

581c. 6-Bromo-2-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-amina: Se preparó usando el procedimiento descrito en el Esquema 5. (M-EtO) = 305, 307.

581d. 5-Amino-6-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)picolinonitrilo: Se preparó usando el procedimiento descrito en el Esquema 5. (M-H) = 296.

Ejemplo 581: Se preparó a partir de 581d y p-trifluorometoxifenilisocianato según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. (M-H) = 499. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,53 (s, 6H), 3,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,58 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Ejemplo 582

1-(6-Bromo-2-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

El Ejemplo 582 se preparó a partir de 6-bromo-2-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-amina y p-trifluorometoxifenilisocianato según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. (M-EtO) = 508, 510. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,53 (s, 6H), 3,21 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,56 (m, 4H), 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

Los Ejemplos 583-594 enumerados en la Tabla 4 se prepararon similarmente a como se describe para los Ejemplos 84-85. Los Ejemplos 595-612 y los Ejemplos 614-616 enumerados en la Tabla 5 y los Ejemplos 617-624 enumerados en la Tabla 6, el Ejemplo 625 enumerado en la Tabla 1 y los Ejemplos 626-627 enumerados en la Tabla 3 se prepararon similarmente a como se describe previamente para los Ejemplos 1-4.

Ejemplo 628

1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-((R)-1-feniletilamino)etil)fenil)urea

Se disolvieron 20,2 mg (0,05 mmol) de 1-(4-acetilfenil)-3-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)urea (213a) en 2 ml de tolueno seco. Se añadieron R(+) α-metilbencilamina (12,1 mg, 0,1 mmol, 2 eq) y TEA (10,1 μl, 0,072 mmol, 1,44 eq). Entonces, a esta mezcla se añadieron 28 μl (0,56 eq) de TiCl₄ (IV) en tolueno (disolución 1 M) de manera que la temperatura de la mezcla de reacción permaneció por debajo de 60°C. La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadieron 2 ml de AcOEt y la mezcla se lavó con disolución de NaOH 1 N (2x2 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 41,5 mg de un aceite. La base de Schiff bruta se mezcló con 3 ml de MeOH sin ninguna purificación y se redujo en presencia de Ni Raney para dar, después de la purificación adicional con HPLC preparativa (Procedimiento B), el Ejemplo 628 deseado. C₃₂H₃₆N₄O₂ [M+H]⁺ 509,32 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (s, 9H); 1,59 (d, J=6,6 Hz, 6H); 4,0-4,11 (m, 2 H); 6,87 (dd, J=7,9 Hz y J=1,3 Hz, 1H); 7,09 (c, J=7,9 Hz y J=4,8 Hz, 1 H); 7,15-7,26 (m, 4 H); 7,3-7,35 (m, 2 H); 7,45-7,53 (m, 4 H); 7,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H); 7,69 (dd, J=4,8 Hz y J=1,76 Hz, 1 H); 8,58 (dd, J=8,1 Hz y J=1,5 Hz, 1H).

Los Ejemplos 214-216 y 218-221 enumerados en la Tabla 2 se prepararon según los procedimientos en el Ejemplo 213 o el Ejemplo 628 y usando los nucleófilos apropiados y se resolvieron según los procedimientos de separación de enantiómeros conocidos.

Ejemplo 214A

(S)-1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)etil)fenil)urea

Ejemplo 214B

(R)-1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)etil)fenil)urea

Ejemplo 629

1-(2-(3,3-Dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

629a. 2-(2-(Hidroximetil)-6-(metoximetoxi)fenil)propan-2-ol: Se agitó 7-(metoximetoxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (Tetrahedron 2003, 59, 3201-3217) (1 g, 5,15 mmol) en THF (20 ml) a -78°C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et₂O, 6,9 ml, 20,5 mmol) y la mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución

ES 2 340 179 T3

saturada de cloruro de amonio y la disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO_4 y se evaporaron. El material bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (25 al 50% de acetato de etilo/hexanos) para dar el material deseado (160 mg).

5 629b. *3,3-Dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ol*: Una mezcla de 629a (160 mg, 0,71 mmol), trifenilfosfina (1,85 mg, 0,71 mmol) en CCl_4 (2 ml) se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para dar el material deseado (65 mg). $(\text{M}-\text{H})^- = 163$.

10 629c. *2-(3,3-Dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-iloxi)-3-nitropiridina*: Una mezcla de 629b (65 mg, 0,4 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (94 mg, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (195 mg, 0,6 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se purificó directamente en HPLC preparativa para dar el material deseado (115 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 287$.

15 629d. *2-(3,3-Dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-iloxi)piridin-3-amina*: Una mezcla de 629c (115 mg, 0,4 mmol), cinc (261 mg, 4 mmol) y cloruro de amonio (214 mg, 4 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de CeliteTM y se evaporó a vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. $(\text{M}+\text{H})^+ = 257$.

20 Ejemplo 629: Una mezcla de 629d (103 mg, 0,4 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (90 μl , 0,6 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 72 h. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (132 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 460$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 5,00 (s, 2 H), 6,98 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J=7,96$, 4,93 Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H), 7,27-7,35 (m, $J=8,08$, 7,83, 7,71, 7,71 Hz, 3 H), 7,52-7,58 (m, 3 H), 7,66 (dd, $J=4,80$, 1,52 Hz, 1 H), 8,54 (dd, $J=7,83$, 1,52 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H).

25 Ejemplo 630

2-Fluoro-6-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de metilo

30 630a. *2-Fluoro-6-hidroxibenzoato de metilo*: Una mezcla de 2-fluoro-6-(metoximetoxi)benzoato de metilo (European Journal of Organic Chemistry 2001, 15, 2911-2915) (0,92 g, 4,29 mmol) y bromotrimetilsilano (567 μl , 4,29 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a 20°C durante 5 días. De nuevo se añadió bromotrimetilsilano (567 μl , 4,29 mmol) y la agitación continuó durante 18 h. Se añadió yodotrimetilsilano (700 μl , 4,29 mmol) y la agitación continuó durante 2 h. Se añadieron metanol (20 ml) y disolución de ácido cítrico 1 N y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO_4 y se evaporaron para dar el material deseado (780 mg).

40 630b. *2-Fluoro-6-(3-nitropiridin-2-iloxi)benzoato de metilo*: Una mezcla de 630a (714 mg, 4,2 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (1,09 g, 6,9 mmol) y carbonato de cesio (2,25 g, 6,9 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a vacío para dar el producto final. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. $(\text{M}+\text{H})^+ = 293$.

45 630c. *2-(3-Aminopiridin-2-iloxi)-6-fluorobenzoato de metilo*: Una mezcla de 630b (1,22 g, 4,2 mmol), cinc (2,74 g, 42 mmol) y cloruro de amonio (2,24 g, 42 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de CeliteTM y se evaporó a vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. $(\text{M}+\text{H})^+ = 263$.

50 Ejemplo 630: Una mezcla de 630c (1,1 g, 4,2 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (1,04 ml, 6,9 mmol) en THF (20 ml) se agitó a ta durante 72 h. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 al 40% de acetato de etilo/hexanos) (1,1 g). $(\text{M}+\text{H})^+ = 466$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,57 (s, 3 H), 7,06-7,12 (m, 1 H), 7,22 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,29 (td, $J=8,84$, 5,05 Hz, 3 H), 7,52-7,59 (m, 2 H), 7,61-7,69 (m, 2 H), 8,54 (dd, $J=7,96$, 1,64 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H).

55 Ejemplo 631

1-(2-(2-Acetil-3-fluorofenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

60 Se diluyó 2-fluoro-6-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de metilo (250 mg, 0,54 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et_2O , 1,07 ml, 3,22 mmol) y la mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 18 h. Se añadió sulfato de sodio decahidratado y la agitación continuó durante 30 min. La disolución se filtró sobre una almohadilla de Celite[®] y se lavó usando acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el material bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar el material deseado (20 mg) $(\text{M}+\text{H})^+ = 450$. RMN ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 2,33-2,40 (m, $J=1,77$ Hz, 3 H), 7,07-7,18 (m, 3 H), 7,27 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 7,56 (td, $J=8,34$, 6,57 Hz, 1 H), 7,63-7,70 (m, 3 H), 8,20 (s, 1 H), 8,67 (dd, $J=7,96$, 1,64 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H).

Ejemplo 632

1-(2-(2-(Ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Se añadió una mezcla de 1-(2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea (238f, 15 mg, 0,034 mmol), ciclohexanocarboxaldehído (38 mg, 0,34 mmol), ácido acético (50 μ l) a NMP (0,75 ml) y ortoformiato de trimetilo (0,5 ml) y se agitó a ta durante 2,5 h. Se añadió triacetoxiborohidruro (36 mg) y la agitación continuó durante 18 h. Se añadió una disolución de ácido acético en metanol (50% v/v, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente en HPLC preparativa para dar el material deseado (5,4 mg). (M+H)⁺ = 541. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,6-1,9 (m, 10 H), 2,32 (m, 1 H), 3,04-3,06 (m, 2 H), 3,66-3,75 (m, 2 H), 4,31-4,43 (m, 2 H), 4,60-4,70 (m, 2 H), 7,11 (dd, J=7,83, 4,80 Hz, 1 H), 7,18 (t, J=7,83 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=8,08 Hz, 2 H), 7,39 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=9,09 Hz, 2 H), 7,65 (dd, J=4,80, 1,76 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=7,84 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 633

1-(2-(2-(1-Benzoilpiperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

633a. (4-Hidroxi-4-(2-(metoximetoxi)fenil)piperidin-1-il)(fenil)metanona: Se enfrió 1-yodo-2-(metoximetoxi)benzeno (Tetrahedron Asymmetry 1999, 10(6), 1069-1078) (2 g, 7,6 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Se añadió bromuro de isopropilmagnesio (2,0 M en Et₂O, 3,8 ml, 7,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C y se enfrió hasta -78°C. Se añadió una disolución de 1-benzoilpiperidin-4-ona (1,7 g, 8,36 mmol) en THF (10 ml) y la agitación continuó durante 30 min. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (2,43 g). (M+H)⁺ = 342, (M+H-H₂O)⁺ = 324.

633b. (4-(2-Hidroxifenil)piperidin-1-il)(fenil)metanona: Se agitó una mezcla de 633a (2,43 g, 7,1 mmol), trietilsilano (3,4 ml, 21,3 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) a 60°C durante 3 h. La mezcla se evaporó parcialmente y se purificó usando una almohadilla de gel de sílice (100% de hexanos a 100% de acetato de etilo). La porción de acetato de etilo se evaporó y el producto se diluyó en MeOH (20 ml) y HCl 4 N (2 ml) y se agitó durante 3 días. El sólido formado se recogió por filtración y se secó al aire para dar el material deseado (340 mg). (M+H)⁺ = 282.

633c. (4-(2-(3-Nitropiridin-2-iloxi)fenil)piperidin-1-il)(fenil)metanona: Una mezcla de 633b (340 mg, 1,2 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (313 mg, 1,97 mmol) y carbonato de cesio (642 mg, 1,97 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20°C durante 18 h. La mezcla se filtró directamente a través de una almohadilla de gel de sílice usando acetato de etilo. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. (M+H)⁺ = 404.

633d. (4-(2-(3-Aminopiridin-2-iloxi)fenil)piperidin-1-il)(fenil)metanona: Una mezcla de 633c (528 mg, 1,31 mmol), cinc (856 mg, 13,1 mmol) y cloruro de amonio (700 mg, 13,1 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de CeliteTM y se evaporó a vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. (M+H)⁺ = 374.

Ejemplo 633: Una mezcla de 633d (489 mg, 1,31 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benzeno (257 μ l, 1,7 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (550 mg). (M+H)⁺ = 577. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,63 (s, 2 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 2,92-3,03 (m, 2 H), 3,39-3,50 (m, 2 H), 3,53-3,59 (m, 1 H), 4,49-4,61 (m, 1 H), 7,01-7,09 (m, 2 H), 7,21-7,32 (m, 5 H), 7,33-7,42 (m, 5 H), 7,46 (dd, J=7,33, 2,02 Hz, 1 H), 7,51-7,59 (m, 3 H), 7,64 (dd, J=4,80, 1,77 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 634

1-(2-(2-(1-Neopentilpiperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

634a. 1-(2-(2-(Piperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea: El Ejemplo 633 (500 mg, 0,87 mmol) se diluyó en THF (10 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió n-butil-litio (1,6 M/hexanos, 2,7 ml, 4,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, la disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron. El material bruto se purificó directamente usando extracción en fase sólida (resina de SCX) (300 mg). (M+H)⁺ = 473.

Ejemplo 634: Se añadieron 634a (20 mg, 0,042 mmol), trimetilacetaldehído (49 μ l, 0,42 mmol), ácido acético (50 μ l) a NMP (0,75 ml) y ortoformiato de trimetilo (0,5 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro (44 mg) y la agitación continuó durante 18 h. Se añadió una disolución de ácido acético en metanol (50% v/v, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa para dar el material deseado (15 mg). (M+H)⁺ = 543. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,98-1,03 (m, 9 H), 1,82-1,90 (m, 2 H), 2,09 (d, J=12,63 Hz, 2 H), 2,91 (d, J=4,04 Hz, 2 H), 2,94-3,04 (m, 2 H), 3,07-3,16 (m, 2 H), 3,20 (s, 1 H), 7,04-7,11 (m, 2 H), 7,27-7,37 (m, 3

ES 2 340 179 T3

H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,64-7,68 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,54 (dt, $J=7,89$, 1,99 Hz, 1 H), 8,72-8,80 (m, 1 H), 9,57 (s, 1 H).

5 Ejemplo 635

1-(2-(2-(4-Metoxibencil)isoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

635a. *2-(4-Metoxibencil)-4-hidroxiisoindolin-1,3-diona*: Se agitó una mezcla de 4-hidroxiisobenzofurano-1,3-diona (1 g, 6,09 mmol), 4-metoxibencilamina (1,45 ml, 12,18 mmol) en tolueno (20 ml) a reflujo en un aparato de Dean-Stark durante 18 h. La mezcla se enfrió y el sólido formado se recogió por filtración y se secó al aire (1,33 g) (M+H)⁺ = 282.

635b. *2-(4-Metoxibencil)isoindolin-4-ol*: Se agitó una mezcla de 635a (1,33 g, 4,70 mmol), hidruro de litio y aluminio (713 mg, 18,8 mmol) en THF (20 ml) a ta durante 18 h. Se añadió sulfato de sodio decahidratado y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el material bruto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa (686 mg) (M+H)⁺ = 256.

635c. *2-(4-Metoxibencil)-4-(3-nitropiridin-2-iloxi)isoindolina*: Una mezcla de 635b (686 mg, 2,69 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (853 mg, 5,38 mmol) y carbonato de cesio (853 mg, 8,07 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80°C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto bruto (260 mg). (M+H)⁺ = 378.

635d. *2-(2-(4-Metoxibencil)isoindolin-4-iloxi)piridin-3-amina*: Una mezcla de 635c (260 mg, 0,69 mmol), cinc (451 mg, 6,9 mmol) y cloruro de amonio (369 mg, 6,9 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se evaporó a vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. (M+H)⁺ = 348.

Ejemplo 635: Se agitó una mezcla de 635d (240 mg, 0,69 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (157 µl, 1,04 mmol) en THF (10 ml) a ta durante 2 h. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (164 mg). (M+H)⁺ = 551. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,67-3,78 (m, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 6,84-6,94 (m, 1 H), 7,00 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J=7,96$, 4,93 Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J=8,59$, 2,53 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,31 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,40-7,51 (m, 3 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,70 (dd, $J=4,80$, 1,52 Hz, 1 H), 8,54 (dd, $J=7,83$, 1,52 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 636

1-(2-(2-Neopentilisoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

636a. *1-(2-(Isoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Una mezcla del Ejemplo 635 (144 mg, 0,26 mmol), cloroformiato de 1-cloroetilo (700 µl, 6,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se sometió a reflujo durante 18 h. Se añadió MeOH y el reflujo continuó durante 2 h. Se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (41 mg). (M+H)⁺ = 431.

Ejemplo 636: Se añadieron 636a (15 mg, 0,035 mmol), trimetilacetaldehído (38 µl, 0,35 mmol), ácido acético (50 µl) a NMP (0,75 ml) y ortoformiato de trimetilo (0,5 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro (35 mg) y la agitación continuó durante 18 h. Se añadió una disolución de ácido acético en metanol (50% v/v, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente en HPLC preparativa para dar el material deseado (9,4 mg). (M+H)⁺ = 501. RMN ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 0,85-0,94 (m, 9 H), 2,44-2,55 (m, 2 H), 3,81-3,92 (m, 2 H), 4,10-4,19 (m, 2 H), 6,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,04-7,13 (m, 2 H), 7,21-7,29 (m, 3 H), 7,62-7,69 (m, 3 H), 8,26 (s, 1 H), 8,67 (dd, $J=7,96$, 1,64 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H).

Ejemplo 637

1-(2-(2-Neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

637a. *2-Bromo-5-metoxifenetilcarbamato de terc-butilo*: Una mezcla de 2-(3-metoxifenil)etanamina (10 g, 66,13 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (14,4 g, 66,13 mmol) en THF (100 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y el material bruto se diluyó en acetona (150 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió N-bromo-succinimida (11,77 g, 66,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente, se añadieron hexanos hasta que se formó un precipitado. La disolución se enfrió hasta 0°C durante 30 min y el sólido se eliminó por filtración. La fase orgánica se evaporó para dar el material deseado (23,33 g). (M+H)⁺ = 330, 332 (patrón de bromo).

ES 2 340 179 T3

637b. *Bromhidrato de 3-(2-aminoetil)-4-bromofenol*: Se agitó 637a (10 g, 30,3 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) a -78°C . Se añadió tribromuro de bromo (1,0 M en CH_2Cl_2 , 60,6 ml, 60,6 mmol) y la mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 30 min. Se añadió agua y el sólido formado se aisló por filtración y se secó a vacío (13,2 g, contiene agua). $(\text{M}+\text{H})^+ = 216, 218$ (patrón de bromuro).

637c. *5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol*: Una mezcla de 637b (2,5 g, 8,42 mmol) y paraformaldehído (37% en peso/volumen, 1,19 ml) en HCl 0,05 N (13 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C . Se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico y el sólido formado se aisló por filtración y se secó a vacío (1,02 g). $(\text{M}+\text{H})^+ = 228, 230$ (patrón de bromuro).

637d. *1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-8-ol*: Se agitó 637c (680 mg, 2,98 mmol) en THF (25 ml) a -78°C . Se añadió *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano, 7 ml, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico, la disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO_4 y se evaporaron. El material bruto purificado se usó directamente en la siguiente etapa (220 mg).

637e. *(8-Hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(fenil)metanona*: Una mezcla de 637d (220 mg, 1,48 mmol), cloruro de benzoilo (343 μl , 2,96 mmol) y diisopropiletilamina (323 μl , 2,96 mmol) se añadió a CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se evaporó a vacío y se diluyó en etanol/agua (2/1, 20 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,5 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto (480 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 254$.

637f. *(8-(3-Nitropiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(fenil)metanona*: Una mezcla de (8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(fenil)metanona (374 mg, 1,48 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (235 mg, 1,48 mmol) y carbonato de cesio (482 mg, 1,48 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20°C durante 18 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto bruto. $(\text{M}+\text{H})^+ = 376$.

637g. *(8-(3-Aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(fenil)metanona*: Una mezcla de 637f (556 mg, 1,48 mmol), cinc (968 mg, 14,8 mmol) y cloruro de amonio (792 mg, 14,8 mmol) en etanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de CeliteTM y se evaporó a vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. $(\text{M}+\text{H})^+ = 257$.

637h. *1-(2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Una mezcla de 637 g (511 mg, 1,48 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (335 μl , 2,22 mmol) en THF (10 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (120 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 549$.

637i. *1-(2-(1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-8-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Se diluyó 637h (100 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió *n*-butil-litio (1,6 M/hexanos, 563 μl , 0,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio. La disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El material bruto se purificó directamente usando HPLC preparativa para proporcionar el producto final como sal de TFA (7,9 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 445$.

Ejemplo 637: Se añadieron 637i (7,9 mg, 0,018 mmol), trimetilacetaldehído (19 μl , 0,18 mmol), ácido acético (50 μl) a NMP (0,75 ml) y ortoformiato de trimetilo (0,5 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro (9,3 mg) y la agitación continuó durante 18 h. Se añadió una disolución de ácido acético en metanol (50% v/v, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente en HPLC preparativa para dar el material deseado (2,9 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 515$. RMN ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 1,22-1,28 (m, 9 H), 3,05 (s, 6 H), 3,41 (s, 2 H), 6,66 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,18-7,26 (m, 4 H), 7,60 (ddd, $J=9,35, 2,78, 2,53$ Hz, 2 H), 7,87 (dd, $J=4,67, 1,64$ Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,78 (dd, $J=8,08, 1,77$ Hz, 1 H), 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 638

1-(2-(3-terc-Butil-2-metoxiisindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

638a. *Ácido 3-(metoximetoxi)benzoico*: Se añadió 3-hidroxibenzoato de etilo (25 g, 150,4 mmol) a THF (250 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 6,6 g, 165,5 mmol) en partes. Se añadió éter metoximetílico (11,5 ml, 150,4 mmol) a la disolución y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 18 h. El disolvente se evaporó a vacío y se añadieron EtOH (250 ml), agua (250 ml) e hidróxido de litio monohidratado (25,2 g, 0,6 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20°C . La mezcla de reacción se lavó dos veces usando acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó usando HCl 4 N y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO_4 y se evaporaron para dar el material deseado (22 g).

638b. *N-metoxi-3-(metoximetoxi)benzamida*: Se añadió 638a (5 g, 27,4 mmol) a CH_2Cl_2 (100 ml) y DMF (0,5 ml) a 20°C . Se añadió cloruro de oxalilo (2,35 ml, 27,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 30

ES 2 340 179 T3

min. Se añadió clorhidrato de metoxilamina (2,30 g, 27,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó usando una disolución saturada de cloruro de amonio seguida de una disolución saturada de bicarbonato sódico. Las fases orgánicas se secaron usando MgSO_4 y se evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 al 100% de acetato de etilo/hexanos) (1,67 g).

638c. *3-terc-Butil-3-hidroxi-2-metoxi-4-(metoximetoxi)isoindolin-1-ona*: Se agitó 638b (1 g, 4,73 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 5,91 ml, 9,46 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió cloruro de trimetilacetilo (593 μl , 4,73 mmol) y la agitación continuó durante 30 min. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la disolución se calentó hasta ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO_4 y se evaporaron. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa (410 mg).

638d. *3-terc-Butil-4-hidroxi-2-metoxiisoindolin-1-ona*: Una mezcla de 638c (410 mg, 1,39 mmol), trietilsilano (443 μl , 2,77 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y CH_2Cl_2 se agitó a 20°C durante 18 h. La disolución se evaporó a vacío y el material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

638e. *3-terc-Butil-2-metoxiisoindolin-4-ol*: Una mezcla de 638d (327 mg, 1,39 mmol), hidruro de litio y aluminio (158 mg, 4,17 mmol) en THF (10 ml) se agitó a ta durante 18 h. Se añadió sulfato de sodio decahidratado y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (140 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 222$.

638f. *2-(3,3-Dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-iloxi)-3-nitropiridina*: Una mezcla de 638e (140 mg, 0,63 mmol), 2-cloro-2-nitropiridina (150 mg, 0,95 mmol) y carbonato de cesio (615 mg, 1,82 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se purificó directamente en HPLC preparativa para dar el material deseado (136 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 344$.

638g. *2-(3-terc-Butil-2-metoxiisoindolin-4-iloxi)piridin-3-amina*: Una mezcla de 638f (136 mg, 0,4 mmol), cinc (261 mg, 4 mmol) y cloruro de amonio (214 mg, 4 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La disolución se dejó enfriar y se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó usando HPLC preparativa (100 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 314$.

Ejemplo 638: Una mezcla de 638f (100 mg, 0,32 mmol), 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (72 μl , 0,48 mmol) en THF (10 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (32 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 517$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,84 (s, 9 H), 3,45 (s, 3 H), 4,16 (d, $J=17,68$ Hz, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 4,41 (d, $J=17,68$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J=7,83$, 4,80 Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H), 7,26-7,35 (m, $J=8,34$, 8,34 Hz, 3 H), 7,56 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 7,70 (dd, $J=4,80$, 1,52 Hz, 1 H), 8,54 (dd, $J=7,83$, 1,52 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H).

Ejemplo 639

1-(2-(3-terc-Butilisoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Una mezcla del Ejemplo 638 (24 mg, 0,046 mmol), cinc (30 mg, 0,46 mmol) y cloruro de amonio (25 mg, 0,46 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La disolución se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó usando HPLC preparativa (7 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 487$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,97 (s, 9 H), 4,54-4,66 (m, 3 H), 7,14 (dd, $J=7,83$, 4,80 Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,25-7,35 (m, $J=7,83$, 7,83 Hz, 3 H), 7,47-7,58 (m, 3 H), 7,63-7,73 (m, 1 H), 8,51 (dd, $J=7,83$, 1,26 Hz, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 9,56 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

Ejemplo 640

1-(2-(3-(4-Hidroxihepta-1,6-dien-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

El Ejemplo 640 se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 137 en la Tabla 1 usando 3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de etilo. $(\text{M}+\text{H})^+ = 500$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,51 (m, 4 H), 4,95 (m, 4H), 5,66 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 9,2$, 1,5 Hz), 7,09 (dd, $J = 7,9$, 4,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 4,8$, 1,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 7,8$, 1,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo 641

3-(3-(3-(4-(Trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de etilo

El Ejemplo 641 se preparó según el procedimiento descrito para 153b usando 3-(3-aminopiridin-2-iloxi)benzoato de etilo que, a su vez, se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. $(\text{M}+\text{H})^+ = 462$; RMN ^1H (400

ES 2 340 179 T3

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 4,33 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,72 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

5 Ejemplo 642

1-(2-(3-(4-Metoxihepta-1,6-dien-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

10 A una disolución del Ejemplo 640 (120 mg, 0,24 mmol) en metanol seco (15 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a ta. La mezcla se calentó a 100°C durante 72 h y se enfrió hasta ta. Se añadió lentamente una disolución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La evaporación proporcionó un residuo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. (M+H)⁺ = 514. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,62 (m, 4 H), 3,08 (s, 3H), 5,03 (m, 4H), 5,55 (m, 2H), 7,31 (m, 7H), 7,57 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,70 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

Ejemplo 643

20 *1-(2-(3-Ciclopentilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

643a. *1-(2-(3-(1-Hidroxíciclopent-3-enil)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*: Una mezcla del Ejemplo 640 (1,25 mg, 0,25 mmol) y catalizador de Grubb de segunda generación (0,6 mg) en diclorometano (70 ml) se agitó a ta durante 16 h. Se añadió 1,0 mg adicional de catalizador de Grubb de segunda generación y la mezcla se agitó a ta durante 17 h adicionales. La evaporación a presión reducida proporcionó un residuo que se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. (M+H)⁺ = 472.

Ejemplo 643: Una mezcla de 643a (14 mg, 0,03 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (8 mg) en acetato de etilo se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. (M+H)⁺ = 458; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 (m, 6 H), 2,01 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,57 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

35 Ejemplo 644

1-(2-(2-(1,2-Dimetoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

644a. Se preparó *2-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il)fenol* según el procedimiento descrito para 417a usando 2-bromofenol (400 μ l, 3,4 mmol), *n*-butil-litio en hexanos (1,6 M, 5,0 ml, 7,9 mmol) y metoxiacetona (412 μ l, 4,48 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,64 (s, 3H), 3,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 9,22 (s, 1H).

644b. Se preparó *2-(1,2-dimetoxipropan-2-il)fenol* según el procedimiento descrito para 157a usando 644a (230 mg, 1,26 mmol), *p*-TsOH (6 mg) y metanol (8 ml) en lugar de propanol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,70 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,49 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 8,69 (s, 1H).

644c. Se preparó *2-(2-(1,2-dimetoxipropan-2-il)fenoxi)-3-nitropiridina* a partir de 644b (43 mg, 0,20 mmol) y 2-cloro-3-nitropiridina (44 mg, 0,28 mmol) como se describe en 2a. (MH⁺-MeOH) = 287.

644d. Se preparó *2-(2-(1,2-dimetoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-amina* a partir de 644c (50 mg, 0,15 mmol), polvo de cinc (200 mg, 3,0 mmol) y cloruro de amonio (166 mg, 3,0 mmol) en metanol-acetato de etilo (1:1) como se describe en 62c. (M+H)⁺ = 289.

55 El Ejemplo 644 se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 usando 644d (45 mg, 0,15 mmol) y 4-trifluorometoxifenilisocianato (30 μ l, 0,20 mmol). (M+H)⁺ = 492. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,53 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 645

65 *1-(2-(3,3-Dimetil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea*

645a. *4-Hidroxi-3,3-dimetilisobenzofuran-1(3H)-ona*: A-78°C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 1,5 ml, 4,48 mmol) a una disolución de anhídrido 3-hidroxitálico (210 mg, 1,28 mmol, Fluka) en THF (5,0 ml). La

mezcla se agitó a -78°C durante 3,5 h y se añadió un 10% de disolución de HCl y acetato de etilo. La disolución acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio anh.), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa. Se obtuvieron dos productos isoméricos y la estructura se confirmó con experimentos de RMN nOe. Los isómeros formados fueron 4-hidroxi-3,3-dimetilisobenzofuran-1(3H)-ona y 7-hidroxi-3,3-dimetilisobenzofuran-1(3H)-ona y la relación era (1:3). 4-hidroxi-3,3-dimetilisobenzofuran-1(3H)-ona: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 (s, 6H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 10,15 (s a, 1H). 7-hidroxi-3,3-dimetilisobenzofuran-1(3H)-ona: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 6H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 10,10 (s a, 1H).

645b. Se preparó 3,3-dimetil-4-(3-nitropiridin-2-iloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona a partir de 645a (70 mg, 0,39 mmol) y 2-cloro-3-nitropiridina (80 mg, 0,51 mmol) como se describe en 2a. (M+H)⁺ = 301.

645c. Se preparó 4-(3-aminopiridin-2-iloxi)-3,3-dimetilisobenzofuran-1(3H)-ona a partir de 645b (43 mg, 0,14 mmol), polvo de cinc (182 mg, 2,8 mmol) y cloruro de amonio (152 mg, 2,8 mmol) en metanol-acetato de etilo (1:1) como se describe en 62c. (M+H)⁺ = 271.

El Ejemplo 645 se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 usando 645c (34 mg, 0,12 mmol) y 4-trifluorometoxifenilisocianato (25 µl, 0,16 mmol). (M+H)⁺ = 474. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 (s, 6H), 7,17 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,68 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,58 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 646

1-(2-(2-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

646a. 3,3-Dimetilbenzofuran-2(3H)-ona: A benzofuran-2(3H)-ona (500 mg, 3,7 mmol) en THF (19 ml) a 0°C se añadió el yodometano (1,16 ml, 18,5 mmol) seguido del NaH (60%, 372 mg, 9,31 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara 23°C y se agitó durante 64 horas. La mezcla se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (BiotageTM, sílice, 15% de acetato de etilo/85% de hexanos). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44-7,47 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).

646b. 2-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenol: A una disolución de 646a (681 mg, 4,2 mmol) en THF (14 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (239 mg, 6,3 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara 23°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con sal de Rochelle, se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,25 (6 H, s), 3,60 (2 H, d, J=4,55 Hz), 4,71 (1 H, t, J=5,05 Hz), 6,69 (1 H, td, J=7,45, 1,26 Hz), 6,72 (1 H, dd, J=7,83, 1,26 Hz), 6,97 (1 H, td, J=7,58, 1,52 Hz), 7,12 (1 H, dd, J=7,71, 1,64 Hz), 9,36 (1 H, s).

646c. 2-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)fenol: A una disolución de 646b (680 mg, 4,8 mmol) en DMF (5 ml) se añadió imidazol (696 mg, 10,2 mmol). Se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (770 mg, 5,11 mmol) y se agitó a 23°C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (BiotageTM, sílice, 5% de acetato de etilo/95% de hexanos). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0,09 (6H, s), 0,78 (9H, s), 1,27 (6 H, s), 3,78 (2 H, s), 6,68 (1 H, td, J=7,45, 1,26 Hz), 6,73 (1 H, dd, J=8,08, 1,26 Hz), 6,98 (1 H, td, J=7,58, 1,52 Hz), 7,11 (1 H, dd, J=7,83, 1,52 Hz), 9,28 (1 H, s).

646d. Se preparó 2-(2-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)fenoxi)-3-nitropiridina según los procedimientos descritos para 2a usando 646c (801 mg, 2,96 mmol), 2-cloro-3-nitro piridina (453 mg, 2,96 mmol) y carbonato de cesio (930 mg, 2,96 mmol). (M+H)⁺ = 403. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0,13 (6 H, s), 0,74 (9 H, s), 1,23 (6 H, s), 3,71 (2 H, s), 7,03 (1 H, dd, J=7,96, 1,39 Hz), 7,18 (1 H, td, J=7,52, 1,39 Hz), 7,25 (1 H, td, J=7,64, 1,64 Hz), 7,37 (1 H, dd, J=7,83, 4,80 Hz), 7,42 (1 H, dd, J=7,83, 1,77 Hz), 8,42 (1 H, dd, J=4,80, 1,77 Hz), 8,58 (1 H, dd, J=8,08, 1,77 Hz).

646e. Se preparó 2-(2-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)fenoxi)piridin-3-amina según el procedimiento descrito para 2b usando 646d (319 mg, 0,79 mmol). (M+H)⁺ = 403. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0,12 (6 H, s), 0,74 (9 H, s), 1,23 (6 H, s), 3,71 (2 H, s), 7,03 (1 H, dd, J=7,96, 1,39 Hz), 7,18 (1 H, td, J=7,52, 1,39 Hz), 7,25 (1 H, td, J=7,64, 1,64 Hz), 7,37 (1 H, dd, J=7,83, 4,80 Hz), 7,42 (1 H, dd, J=7,83, 1,77 Hz), 8,42 (1 H, dd, J=4,80, 1,77 Hz), 8,58 (1 H, dd, J=8,08, 1,77 Hz).

El Ejemplo 646 se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 usando 646e (200 mg, 0,54 mmol). (M+H)⁺ = 576. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0,09 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 1,29 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (dd, J =

ES 2 340 179 T3

7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

5 Ejemplo 647

1-[2-(2-{1-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxy)-etoxi]-1-metil-etil}-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea

647a. Se preparó 2-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenol según el procedimiento descrito para 157a usando etilenglicol. (M-H)⁻ = 195; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,65 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,52 Hz, 2H), 3,78 (m, 2H), 6,8₃₋₆,88 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

647b. 2-[1-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxy)-etoxi]-1-metiletil]-fenol: Una disolución de 647a (242 mg, 1,23 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C se trató con cloruro de *terc*-butil-dimetilsililo (204 mg, 1,35 mmol) y luego con trietilamina (498 mg, 4,92 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó hasta ta, se agitó 17 h a ta y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y agua, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de tolueno en hexano (50 al 52%) para dar 131 mg (rendimiento del 34%) de 647b como un aceite incoloro. (M-H)⁻ = 309; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 3,39 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 8,49 (s, 1H).

647c. Se preparó 2-(2-[1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxi]-1-metiletil]-fenoxi)-3-nitro-piridina según el procedimiento descrito para 157b usando 647b. (M+H)⁺ = 433; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,02 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,59 (s, 6H), 3,33 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,38 (m, 1H).

647d. Se preparó 2-(2-[1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxi]-1-metiletil]-fenoxi)-piridin-3-ilamina según el procedimiento descrito para el Ejemplo 157c usando 647c. (M+H)⁺ = 403; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,60 (s, 6H), 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,61 (m, 1H).

El Ejemplo 647 se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 157 usando 647d. (M-H)⁻ = 605; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,53 (s, 6H), 3,39 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,75 (s, 1H).

35

Ejemplo 648

Éster 2-[1-metil-1-(2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-iloxi}-fenil)-etoxi]-etilico de ácido tolueno-4-sulfónico

648a. 1-(2-[2-[1-(2-Hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenoxi]-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea: Una disolución de 1-[2-(2-{1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxi]-1-metil}-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea (173 mg, 0,29 mmol) en THF a ta se trató con una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M) en tetrahydrofurano (0,435 ml, 0,43 mmol) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con éter y agua, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en tolueno (18 y 19%) para dar 133 mg (rendimiento del 86%) del compuesto del título como un sólido espumoso blanco. (M-H)⁻ = 490; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,58 (s, 6H), 2,62 (s, 1H), 3,42 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,69 (m, 1H).

Ejemplo 648: Una disolución de 648a (67 mg, 0,14 mmol) en diclorometano a ta se trató con trietilamina (21 mg, 0,21 mmol) y luego con cloruro de p-toluenosulfonilo (29 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó 30 min a de 10° a 35°C y se volvió a tratar con trietilamina (29 mg, 0,29 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (40 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó 1 h a 35°C y 2 días a ta. La mezcla se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en tolueno (15 al 17%) para dar 76 mg (rendimiento del 84%) del Ejemplo 647 como un sólido espumoso blanco. (M-H)⁻ = 645; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,58 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 5H), 7,33-7,41 (m, 3H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,56 (m, 1H).

60

Ejemplo 649

1-[2-[2-(1-Metil-1-butoxi-etil)-fenoxi]piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)urea

65

El Ejemplo 649 se preparó usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 157. (M-H)⁻ = 502; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,82 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 3,35 (t, J

ES 2 340 179 T3

= 7,3 Hz, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,36-7,49 (m, 4H), 7,82 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,17 (s, 1H).

5 Ejemplo 650

1-(2-{2-[1-(2-Diisobutilamino-etoxi)-1-metil-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea

650a. *1-(2-{2-[1-Metil-1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea*: Una disolución del Ejemplo 648 (20 mg, 0,03 mmol) en dimetilformamida a la que se trató con trietilamina (5 mg, 0,045 mmol) y con morfolina (4 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó 4 días a 45°C, se enfrió hasta t_a, se trató con ácido acético (0,050 ml) y se purificó por CL preparativa en YMC Pack C-18 usando un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético (0,1%) para dar 17 mg (82%) del ejemplo como sal de TFA. (M+H)⁺ = 561; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 (s, 6H), 2,88 (m, 2H) 3,14 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,81-3,93 (m, 15 4H), 6,92 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,76 (m 1H), 8,36 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).

El Ejemplo 650 (sal de TFA) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 649 usando diisobutilamina. (M+H)⁺ = 603; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (d, 12H), 1,67 (s, 6H), 2,09 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 8,47 (s (a), 1H), 8,69 (m, 1H).

Ejemplo 651

25 *1-(2-{2-[1-(2-Isobutilsulfanil-etoxi)-1-metil-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea*

Una disolución del Ejemplo 648 (15 mg, 0,023 mmol) en tetrahidrofurano a la que se trató con 2-metil-1-propanotiol (3 mg, 0,035 mmol) e hidruro de sodio (60%) (1 mg, 0,025 mmol). La mezcla se agitó 10 min a t_a y 15 min a 40°C, se enfrió hasta t_a y se diluyó con diclorometano y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por CL preparativa en YMC Pack C-18 usando un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético (0,1%) para dar 10 mg (78%) del Ejemplo 651. (M-H)⁻ = 562; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,66 (m, 1H), 2,33 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (m 1H), 7,93 (m, 35 1H), 8,62 (m, 1H), 8,72 (s, 1H). 3

Ejemplo 652

40 *1-[2-(2-{1-Metil-1-[2-(piridin-2-ilsulfanil)-etoxi]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea*

El Ejemplo 652 se preparó usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 651 usando 2-mercaptopiridina. (M+H)⁺ = 585; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,54 (s, 6H), 3,43-3,48 (m, 4H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 4H), 7,77 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,45 (m, 45 1H), 8,63 (m, 1H), 8,68 (s, 1H).

Ejemplo 653

50 *1-[2-(2-{1-[2-(Furan-2-ilmetilsulfanil)-etoxi]-1-metil-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea*

El Ejemplo 653 se preparó usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 651 usando 2-furanometanotiol. (M+H)⁺ = 588; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,65 (s, 6H), 2,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 6,04 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,55 (m, 55 2H), 7,61 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 654

60 *1-[2-(2-{1-Metil-1-[2-(2-metil-propano-1-sulfinil)-etoxi]-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea*

Una disolución de 1-(2-{2[1-(2-isobutilsulfanil-etoxi)-1-metil-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea (3,2 mg, 0,0056 mmol) en diclorometano (1 ml) a -20°C se trató gota a gota con una disolución de ácido 3-cloroperbenzoico (80%, 2 mg, 0,0092 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó 45 min a -20°C. La mezcla se trató con una disolución de bicarbonato sódico (sat), se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en tolueno (15 y 16%) para dar 2,0 mg del Ejemplo 654. (M+Na+CH₃CN)⁺ = 642; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,60 (s, 6H), 2,25 (m, 1H), 3,23 (d, J = 6,9 Hz, 2H),

ES 2 340 179 T3

3,25 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,75 (m, 1H).

5 Ejemplo 655

1-[2-(2-{1-Metil-1-[2-(piridina 2-sulfonyl)-etoxy]-etil}-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea

10 El Ejemplo 655 se preparó usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 654 usando el Ejemplo 652. (M+H)⁺ = 617; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 (s, 6H), 3,62 (m 2H), 3,70 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,43 (m 1H), 7,60 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,81 (m 1H), 8,01 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,69 (m, 1H).

15 El Ejemplo 656 se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 634 (usando 634a como material de partida). Los Ejemplos 657 a 680 se prepararon según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 632 (usando 238f como material de partida).

Ejemplo 681

20 *1-(2-(2-terc-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-vinilfenil)urea*

El Ejemplo 681 se aisló a partir de las condiciones de reacción del Ejemplo 213. C₂₄H₂₅N₃O₂ [M+H]⁺ 388,19.

25 Las Tablas 1-6 a continuación resumen los ejemplos de los compuestos preparados en la presente invención.

30 (Tabla pasa página siguiente)

35

40

45

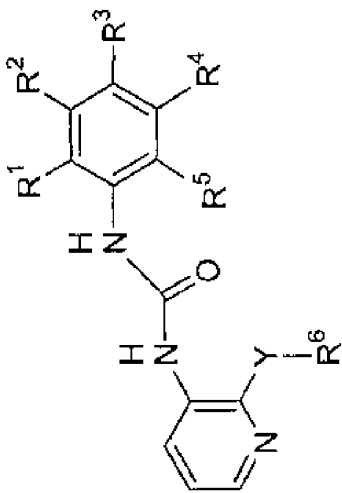
50



55

60

65

Tabla 1


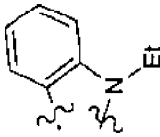
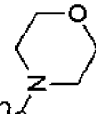
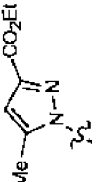
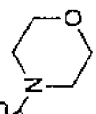


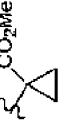
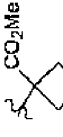
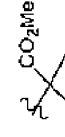
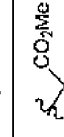


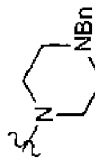
Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
1	O	H	H	t-Bu	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	404,67
2	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	446,12
3	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	444,19
4	O	H	H	O- <i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,38
5	O	F	H	F	H	H	2-CF ₃ -Ph	410,13
6	O	F	H	F	H	H	3-Et-Ph	370,43
7	O	F	H	F	H	H	3-Ph-Ph	418,37
8	O	F	H	F	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	384,43
9	O	H	CF ₃	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	404,11
10	O	H	Cl	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	422,08
11	O	H	CF ₃	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	476,06
12	O	H			H	H	3-CF ₃ -Ph	424,11

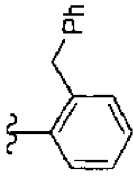
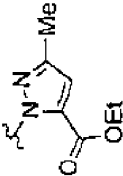

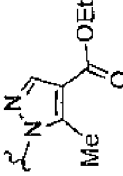
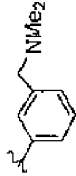
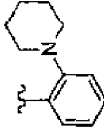
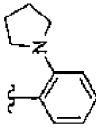
(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
13	O	H	Cl	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	426,04
14	O	H	H	Ph	H	H	3-CF ₃ -Ph	450,15
15	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3-CF ₃ -Ph	430,16
16	O	H	F	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	410,08
17	O	H	H	Bn	H	H	3-CF ₃ -Ph	464,16
18	O	H	H	Ph	H	H	2- <i>t</i> -Pr-Ph	424,60
19	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Pr-Ph	432,57
20	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Pr-Ph	404,67
21	O	H	H	Ph	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	438,26
22	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	418,32
23	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	376,68
24	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	418,68
25	O	F	H	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	414,34
26	O	F	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	394,41
27	S	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	392,40
28	O	H	H	NMe ₂	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	405,22
29	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Pr-Ph	432,10
30	O	H	H	CF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	430,17
31	O	H	H	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	392,20
32	O	H	H	OPh	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	454,35
33	O	H	H	O- <i>t</i> -Pr	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	420,20
34	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-OCF ₃ -Ph	474,21
35	O	H	H	NMe ₂	H	H	2-OCF ₃ -Ph	432,21
36	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2-OCF ₃ -Ph	446,31
37	O	H	H	O- <i>t</i> -Bu	H	H	2-OCF ₃ -Ph	462,31

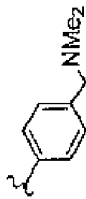
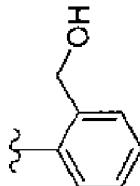
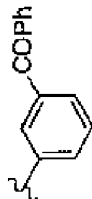
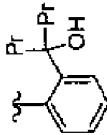

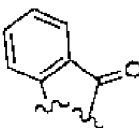
(continuación)

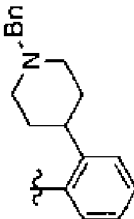

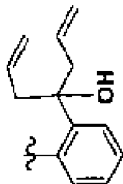
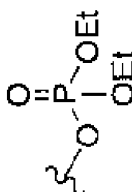
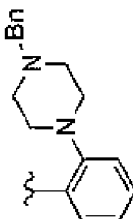

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
38	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	413,34
39	O	H	H	NHPh	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	453,06
40	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	479,23
41	O	H	H	NEt ₂	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	433,25
42	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	447,24
43	O	F	H	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	410,09
44	O	H	H	-CH ₂ CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,29
45	O	H	H	-C(Me) ₂ CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	464,25
53	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	514,34
54	O	F	H	2-CH ₂ N(Me) ₂ -Ph	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	513,28
55	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	465,33
83	NH	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	417,36

(continuación)						
Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ R ⁶ EM (M + 1)
98	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 460,11
99	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 474,14
100	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 488,39
101	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 502,40
102	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 446,14
103	O	H	H	OCF ₃	H	H 2-SiMe ₃ -Ph 462,05
104	O	H	H	OCF ₃	H	H 3-SiMe ₃ -Ph 462,27
105	O	H	H	<i>t</i> Bu	H	H 2-SiMe ₃ -Ph 434,33
106	O	H	H	OCF ₃	H	H 2-ciclopentil-Ph 458,30
107	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 445,32
108	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 536,19
113	O	F	H	O- <i>i</i> Pr	H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 438,2
114	O	H	Br	OCF ₃	H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 524,1

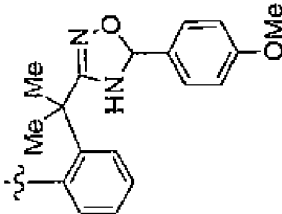
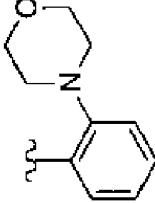

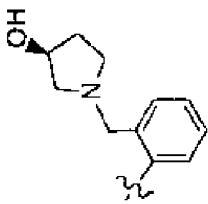
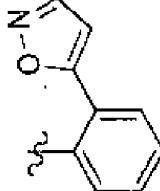
(continuación)						
Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ R ⁶ EM (M + 1)
115	O	F	H	OEt	H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 424,2
116	O	H	H	OCF ₃	H	H  480,21
117	O	F	H	OMe	H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 410,2
118	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 514,3
119	O	H	NO ₂	OCF ₃	H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 491,2
120	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 428,15
121	O	H	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 514,19
122	O	F	H		H	H 2- <i>t</i> -Bu-Ph 513,44
123	O	H	H	OCF ₃	H	H  473,44
124	O	H	H	OCF ₃	H	H  459,5

(continuación)

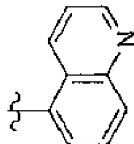
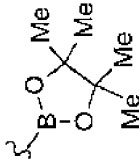

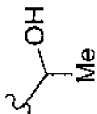
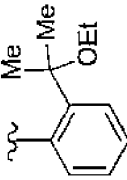
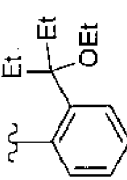
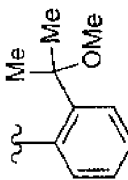
Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
125	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	513,3
126	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>S</i> -(<i>i</i> -Pr)-Ph	464,26
127	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-I-Ph	516
128	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	486
129	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-SMe-Ph	436
130	O	H	H	OCF ₃	H	H		494
131	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-6-CN-Ph	471,2
132	O	H	H	OCF ₃	H	H		504
133	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	403,09
134	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	464,07

(continuación)								
Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
135	O	H	H	OCF ₃	H	H		563
136	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	416,06
137	O	H	H	OCF ₃	H	H		500
138	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	532,3
139	O	H	H	OCF ₃	H	H		564
140	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	432
141	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-Me-5-F-Ph	421,2
142	O	H	H	NH ₂	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	377,14

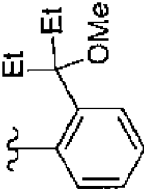
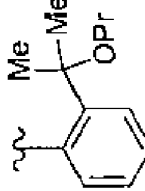
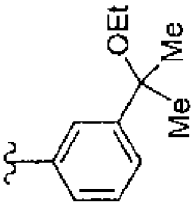
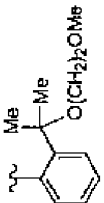
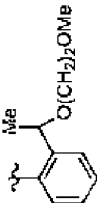
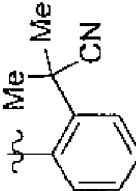
(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
143	O	H	H	OCF ₃	H	H		608
144	O	H	H	OCF ₃	H	H		475
145	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	437,2
146	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	555,36
147	O	H	H	OCF ₃	H	H	2,3-di-OMe-Ph	450,05
148	O	H	H	OCF ₃	H	H		457

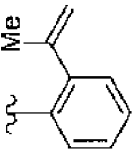
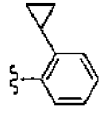
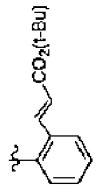
(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
149	O	H	H	OCF ₃	H	H		441
150	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	488,07
151	O	H		H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	495,24
152	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	406,21
153	O	H	H	OCF ₃	H	H		430 (M - EtOH)
154	O	H	H	OCF ₃	H	H		502 (M - H)
155	O	H	H	OCF ₃	H	H		460 (M - H)

(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
156	O	H	H	OCF ₃	H	H		488 (M - H)
157	O	H	H	OCF ₃	H	H		488 (M-H)
158	O	H	H	OCF ₃	H	H		476
159	O	H	H	OCF ₃	H	H		506
160	O	H	H	OCF ₃	H	H		492
161	O	H	H	OCF ₃	H	H		457
162	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-vinyl-Ph	416

(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
163	O	H	H	OCF ₃	H	H		430
164	O	H	H	OCF ₃	H	H		430 (M - EtOH)
165	O	H	H	OCF ₃	H	H		516
280	O	F	H	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	406,55
281	O	F	H	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	426,45
282	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	375,24
283	O	H	Me	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	375,25
284	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	410,6
285	O	H	H	Br	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	440,48
286	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	410,59
287	O	H	H	Br	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	426,5
288	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	390,67
289	O	H	H	OCF ₃	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	432,56
290	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	362,69
291	O	H	Cl	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	428,34 (M-H)
292	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	362,14
293	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	376,69
294	O	F	H	F	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	398,43
295	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	396,6

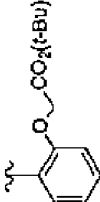
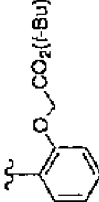
(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
296	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	376,15
297	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-Et-Ph	415,69 (M-H)
298	O	H	H	Ph	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	424,61
299	O	H	H	Me	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	376,67
300	O	H	Cl	Cl	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	430,49
301	O	H	H	Br	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	440,48
302	O	H	Me	Me	H	H	2-Et-Ph	362,68
303	O	F	H	F	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	398,43
304	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3-Et-Ph	390,68
305	O	H	H	Ph	H	H	3-Et-Ph	410,61
306	O	H	Cl	Cl	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	415,61 (M-H)
307	O	H	H	Me	H	H	3-Ph-Ph	396,61
308	O	H	Me	Me	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	390,68
309	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	446,04
310	O	H	H	Me	H	H	3-Et-Ph	348,68
311	O	F	H	F	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	384,42
312	O	H	H	Ph	H	H	2-Et-Ph	410,63
313	O	H	H	OCF ₃	H	H	3-Et-Ph	415,62 (M-H)
314	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	376,68
315	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2-Et-Ph	390,69
316	O	H	Cl	Me	H	H	2-Et-Ph	382,6
317	O	F	H	F	H	H	2-OCF ₃ -Ph	426,29
318	O	H	H	Ph	H	H	3-Ph-Ph	458,54
319	O	H	H	Ph	H	H	2-OCF ₃ -Ph	466,48
320	O	H	Cl	Me	H	H	3-Et-Ph	382,6

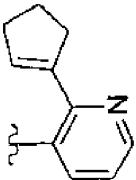
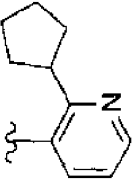
(continuación)

Ej n°	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
321	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	460,2
322	O	H	Me	Me	H	H	2-OCF ₃ -Ph	418,57
323	O	H	H	Me	H	H	2-Et-Ph	348,68
324	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	375,95
325	O	H	H	Br	H	H	3-Et-Ph	412,49
326	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	446,14
327	O	H	H	OCF ₃	H	H	3-Ph-Ph	466,46
328	O	F	H	F	H	H	2-Et-Ph	370,43
329	O	H	H	Br	H	H	3-Ph-Ph	460,42
330	O	H	H	Ph	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	438,62
331	O	H	Cl	Cl	H	H	3-Et-Ph	402,52
332	O	H	H	Br	H	H	2-Et-Ph	410,17 (M-H)
333	O	H	Me	Me	H	H	3-Et-Ph	362,69
334	O	H	Cl	Cl	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	416,51
335	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3-Ph-Ph	438,62
336	O	F	H	F	H	H	2-Ph-Ph	418,35
337	O	F	H	F	H	H	3-OCF ₃ -Ph	426,31
338	O	F	H	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	409,01
339	O	F	H	F	H	H	2-F-3-CF ₃ -Ph	428,3
340	O	F	H	F	H	H	1 - naftilo	392,39
341	O	F	H	F	H	H	3-Br-Ph	418,42 (M-H)
342	O	F	H	F	H	H	2-Cl-5-CF ₃ -Ph	444,23
343	O	H	Me	Me	H	H	3-Ph-Ph	410,62
344	O	F	H	F	H	H	2,3-di-Cl-Ph	410,26
345	O	F	H	F	H	H	3-Me-Ph	356,48


(continuación)

EJ nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
346	O	H	Cl	Cl	H	H	3-Ph-Ph	450,43
347	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-4-Me-Ph	460,15
348	O	F	H	F	H	H	2-Me-Ph	356,49
349	O	F	H	F	H	H	2,6-di-Me-Ph	370,12
350	O	H	Cl	Cl	H	H	2-Et-Ph	402,51
351	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-ciclohexilo	380,42 (M-H)
352	O	F	H	F	H	H	2-F-5-CF ₃ -Ph	426,32 (M-H)
353	NH	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	446,12
354	O	F	H	Br	H	H	2-CF ₃ -Ph	470,14
355	O	F	H	Br	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	458,23
356	O	H	H	-C(Me) ₂ CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	478,29
357	O	H	H	-C(CF ₃) ₂ OH	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	528,27
358	O	H	H	-C(Me) ₂ CH ₂ OH	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,40
359	O	H	H	O- <i>t</i> -Bu	H	H	2-CF ₃ -Ph	446,32
360	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H		492,33
361	O	H	H	OCF ₃	H	H		520,28
362	O	H	H	Me	H	H	2-CF ₃ -Ph	388,22
363	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-CF ₃ -Ph	458,23
364	O	H	H	-C(Me) ₂ OH	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	420,2

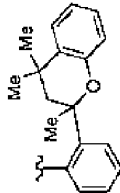
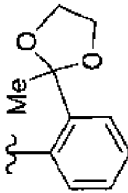
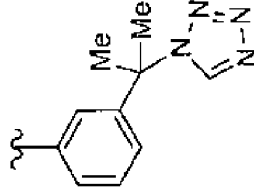
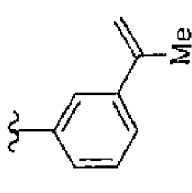
(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
365	O	H	H	OCF ₃	H	H		457,1
366	O	H	H	OCF ₃	H	H		459,1
367	O	F	H	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	392,11
368	O	H	H	OMe	H	H	3-CF ₃ -Ph	404,04
369	O	H	H	OPh	H	H	3-CF ₃ -Ph	466,10
370	O	H	H	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	388,13
371	O	H	Cl	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	408,09
372	O	H	Cl	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	441,96 (M-H)
373	O	H	Me	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	388,13
374	O	H	H	Br	H	H	3-CF ₃ -Ph	452,02
375	O	H	H	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	392,09
376	O	H	H	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	408,08
377	O	H	H	CF ₃	H	H	3-CF ₃ -Ph	442,10
378	O	F	H	H	F	H	3-CF ₃ -Ph	410,08
379	O	H	Cl	H	Cl	H	3-CF ₃ -Ph	442,02
380	O	H	Me	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	402,13
381	O	H	Me	H	Me	H	3-CF ₃ -Ph	402,12
382	O	H	H	OCF ₃	H	H	3-CF ₃ -Ph	458,1
383	O	H	F	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	406

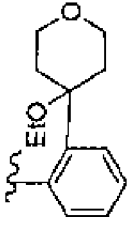
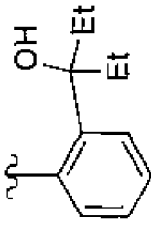
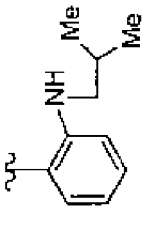
(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
384	O	H	H	OCH ₂ Ph	H	H	3-CF ₃ -Ph	480,15
385	O	F	H	H	Me	H	3-CF ₃ -Ph	406,10
386	O	H	H	OCHF ₂	H	H	3-CF ₃ -Ph	440,09
387	O	H	OPh	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	466,12
388	O	H			H	H	3-CF ₃ -Ph	414,13
389	O	H	Cl	OMe	H	H	3-CF ₃ -Ph	438,07
390	O	H	F	H	F	H	2- <i>t</i> -BuPh	410,09
391	O	F	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	380,19
392	O	Cl	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	396,15
393	O	OH	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	378,19
394	O	H	CN	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	387,20
395	O	H	Cl	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	396,17
396	O	H	Cl	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	426,17
397	O	H	Cl	H	H	OMe	2- <i>t</i> -Bu-Ph	426,17
398	O	H	OMe	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	392,20
399	O	H	Me	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	376,21
400	O	H	H	CN	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	387,19
401	O	H	H	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	396,15
402	O	H	H	COMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,20
403	O	H	OPh	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	454,21
404	O	H	OCF ₃	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	458,10
405	O	H	Cl	H	OMe	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	426,16
406	O	H	Ph	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	438,24

(continuación)

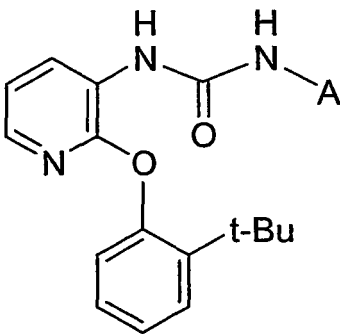
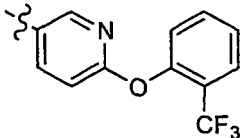
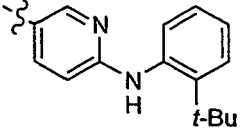
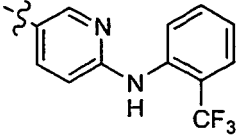
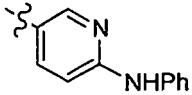
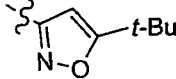
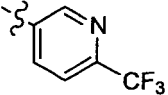
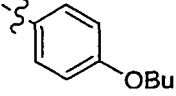
EJ nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
407	O	H	Ph	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	450, 15
408	O	H	H	ciclohexilo	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	454, 53 (M-H)
409	O	H	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	360, 19
410	O	H	F	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	378, 18
411	O	H	CF ₃	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	430, 16
412	O	H	CF ₃	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	462, 14 (M-H)
413	O	H	CF ₃	Cl	H	H		564
414	O	H	H	OCF ₃	H	H		476
415	O	H	H	OCF ₃	H	H		498 (M-H)
416	O	H	H	OCF ₃	H	H		430

(continuación)

Ej nº	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM (M + 1)
417	O	H	H	OCF ₃	H	H		516 (M-H)
418	O	H	H	OCF ₃	H	H		474 (M-H)
625	O	H	H	OCF ₃	H	H		461

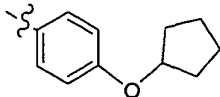
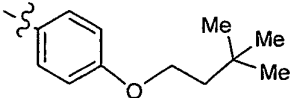
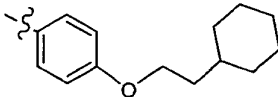
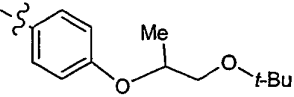
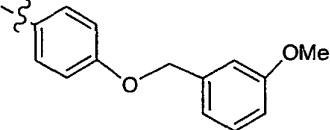
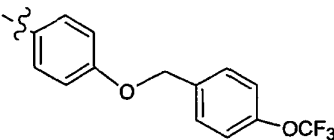
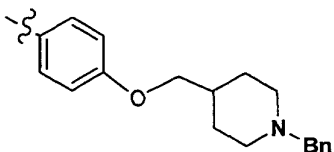
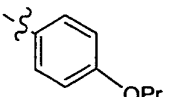
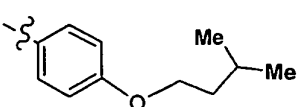
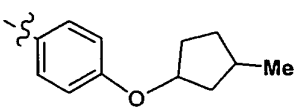
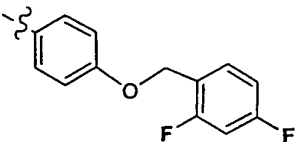
ES 2 340 179 T3

TABLA 2

Ej n°	A	EM (M + 1)
46		511,43
47		522,29
48		510,39
49		522,31
50		454,17
51		409,18
52		431,14
86		434,17

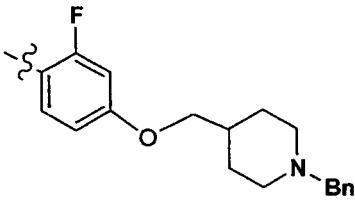
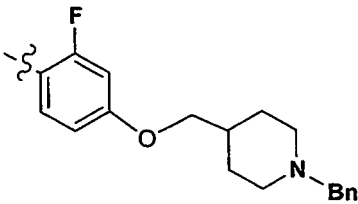
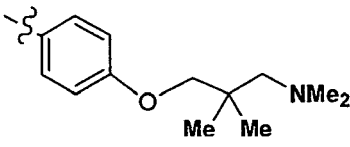
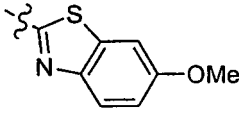
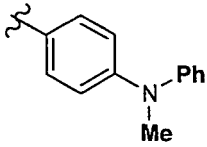
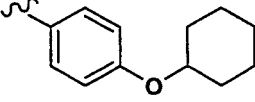
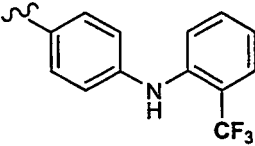
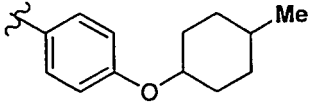
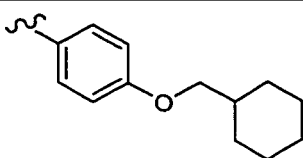
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
87		446,40
88		462,44
89		488,45
90		492,44
91		498,40
92		552,38
93		565,27
94		420,43
95		448,10
96		460,08
97		504,01

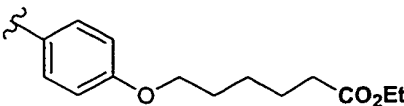
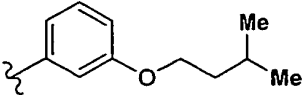
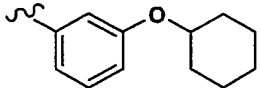
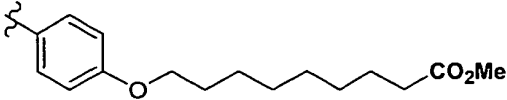
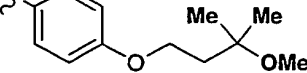
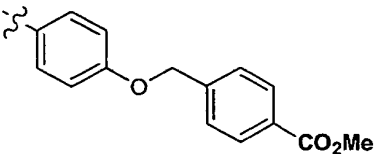
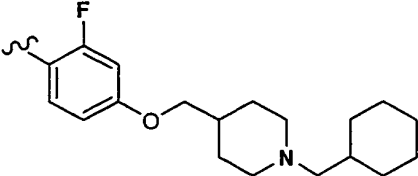
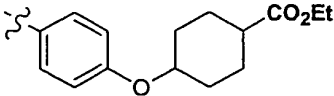
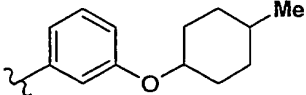
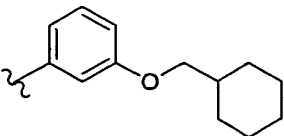
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
109		583,46
110		509,26
111		491,28
112		449,4
166		467,2
167		460,25
168		521,37
169		474,14
170		474,26

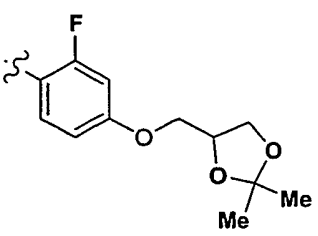
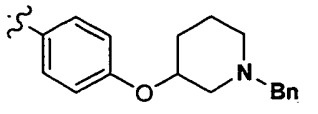
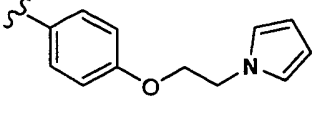
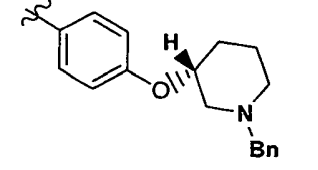
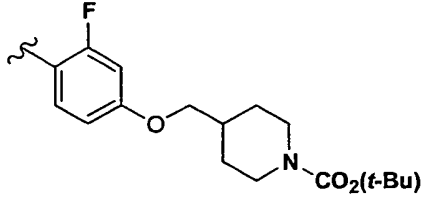
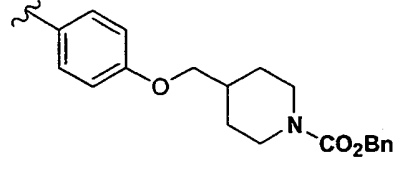
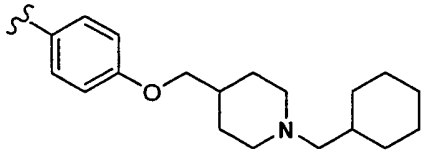
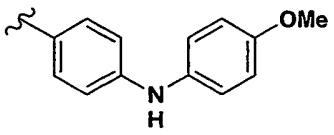
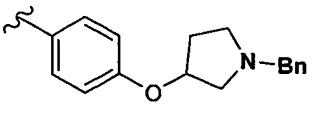
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej n°	A	EM (M + 1)
171		520,20
172		448,26
173		460,25
174		548
175		478
176		526,13
177		589,26
178		532,17
179		474,15
180		474,26

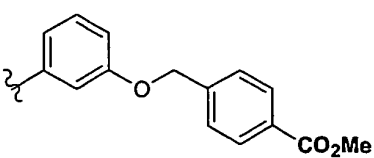
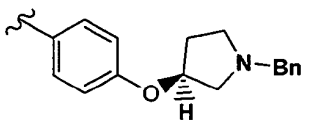
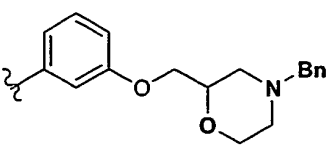
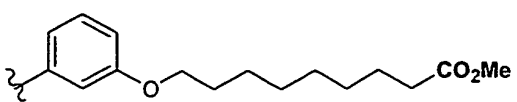
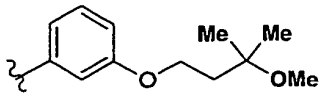
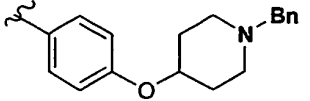
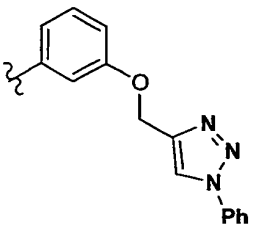
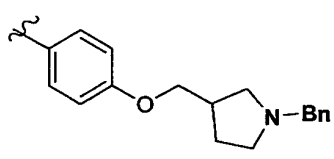
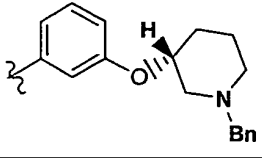
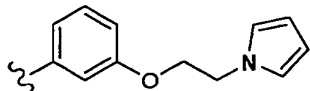
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
181		510,1
182		551,23
183		471,09
184		551,26
185		593,6
186		609,43
187		571,49
188		483,39
189		537,19

ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej n°	A	EM (M + 1)
190		526,15
191		537,19
192		567,26
193		548,25
194		478,15
195		551,21
196		535,17
197		551,26
198		551,24
199		471,12

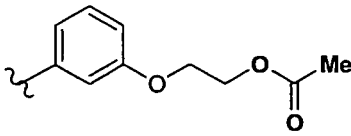
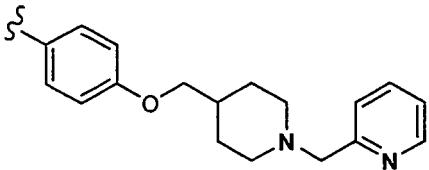
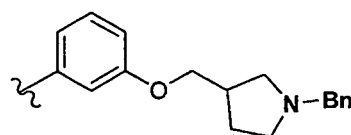
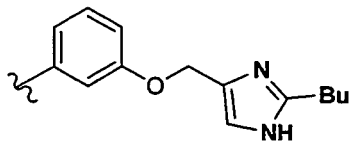
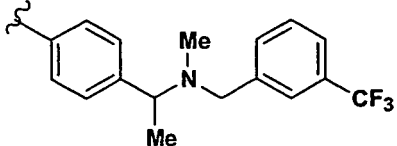
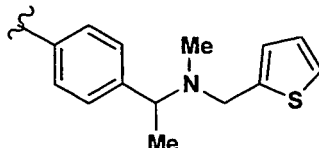
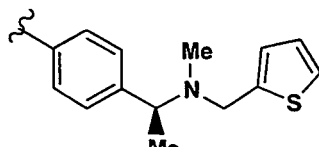
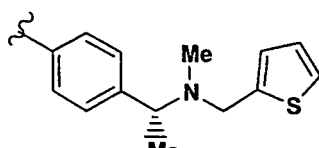
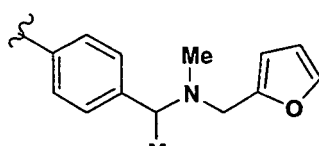
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej n°	A	EM (M + 1)
200		579,46
201		551,22
202		535,14
203		551,23
204		567,25
205		537,19
206		537,19
207		566,44
208		563,51

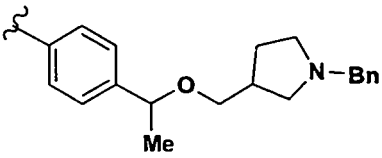
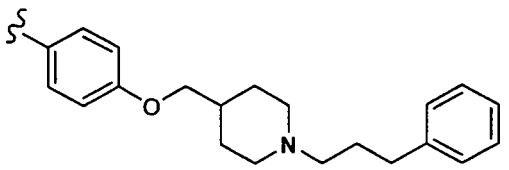
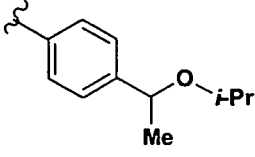
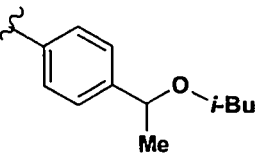
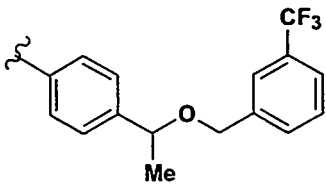
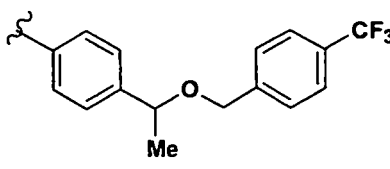
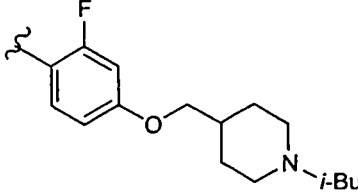
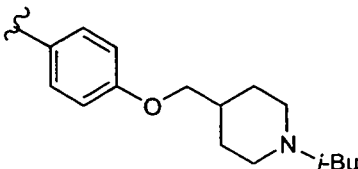
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
209		464,06
210		566,44
211		551,25
212		514,17
213		577,28
214		515,31
214A		515,31
214B		515,31
215		499,27

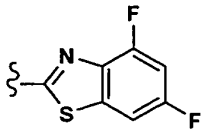
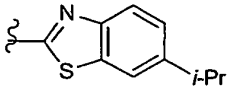
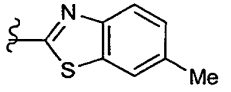
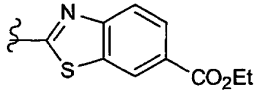
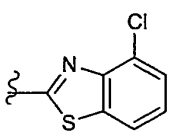
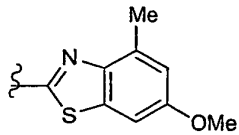
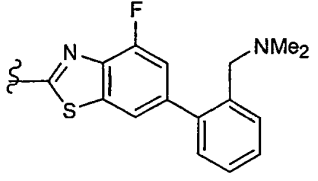
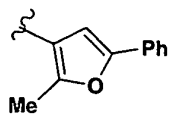
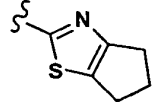
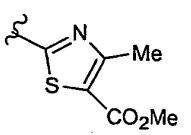
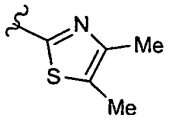
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
216		579,33
217		593,47
218		448,26
219		462,27
220		564,25
221		564,25
222		549,54
223		531,48

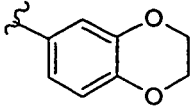
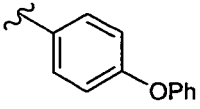
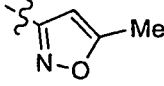
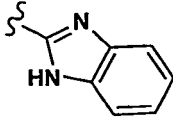
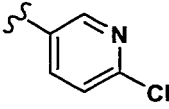
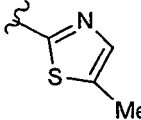
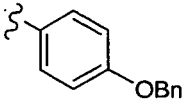
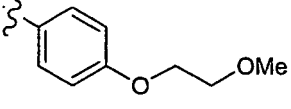
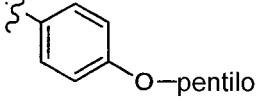
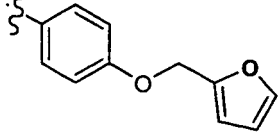
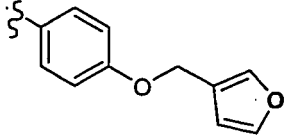
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
224		454,98
225		461,36
226		433,11
227		491,17
228		453,02
229		463,11
230		570,45
231		442
419		409,32
420		455,3
421		397,29

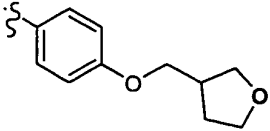
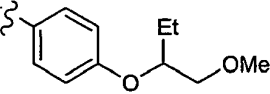
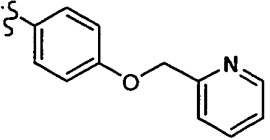
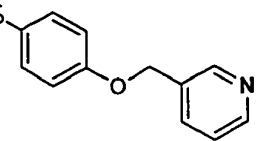
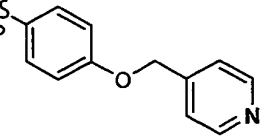
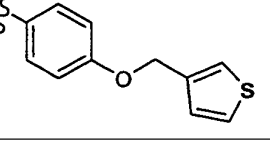
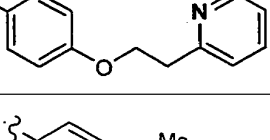
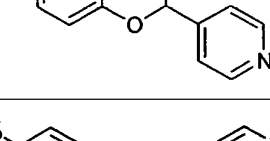
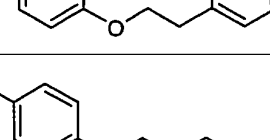
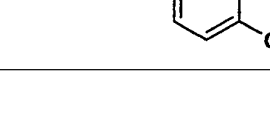
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
422		420,31
423		453,25
424		367,14
425		402,23
426		397,09
427		383,07
428		468,37
429		436,37
430		448,42
431		458,36
432		458,35

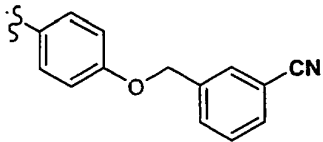
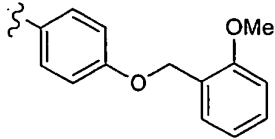
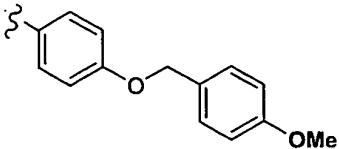
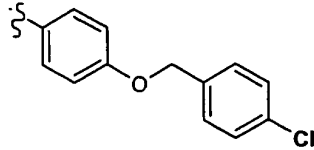
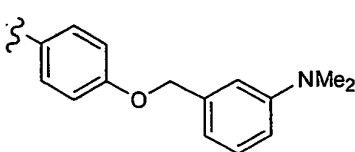
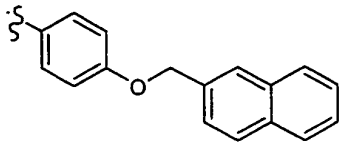
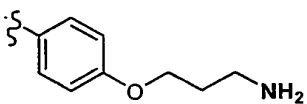
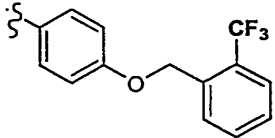
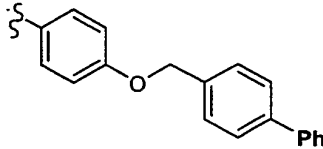
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej n°	A	EM (M + 1)
433		462,38
434		464,41
435		469,36
436		469,36
437		469,36
438		474,33
439		483,39
440		483,4
441		483,39
442		493,37

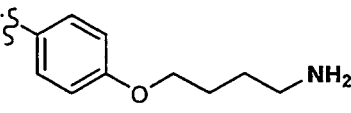
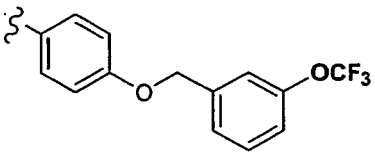
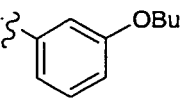
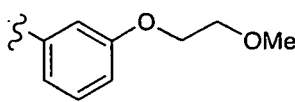
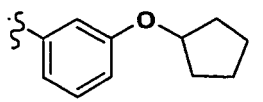
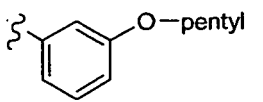
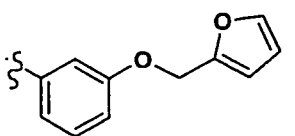
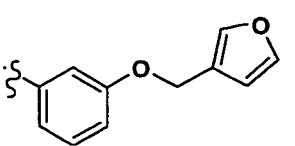
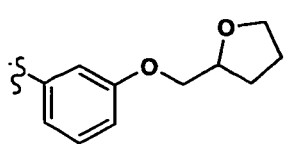
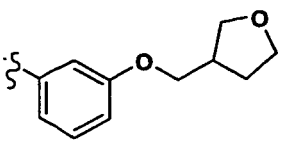
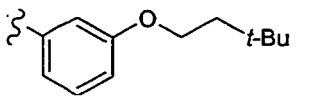
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej n°	A	EM (M + 1)
443		493,37
444		498,4
445		498,4
446		502,36
447		511,43
448		518,4
449		435,37
450		536,39
451		544,44

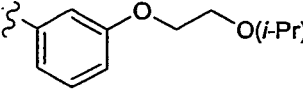
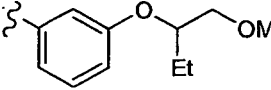
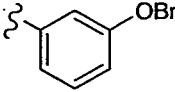
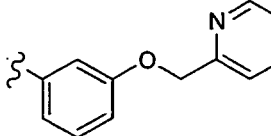
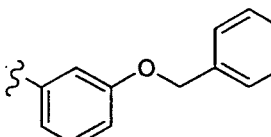
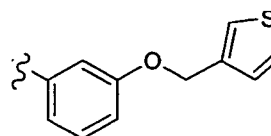
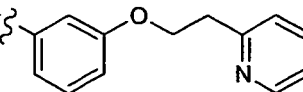
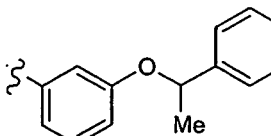
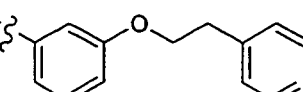
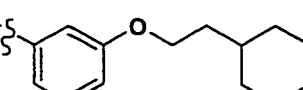
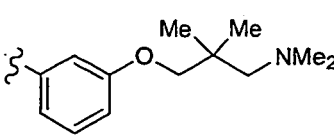
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
452		449,38
453		552,38
454		434,38
455		436,36
456		446,39
457		448,4
458		458,34
459		458,35
460		462,39
461		462,39
462		462,38

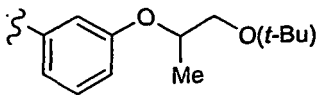
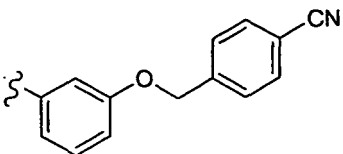
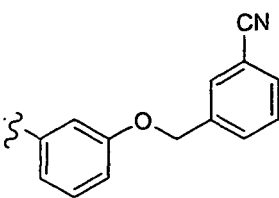
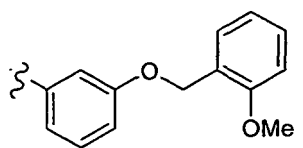
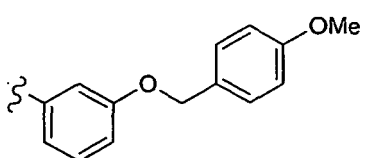
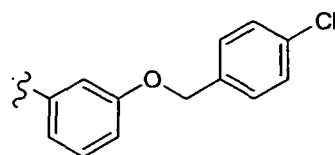
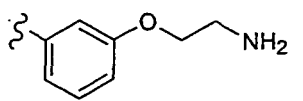
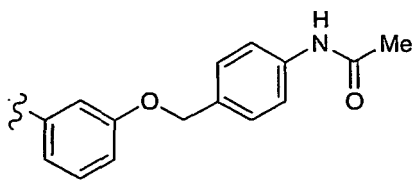
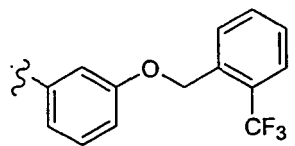
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
463		464,4
464		464,4
465		468,38
466		469,38
467		469,36
468		474,33
469		483,4
470		483,39
471		483,39
472		488,48
473		491,46

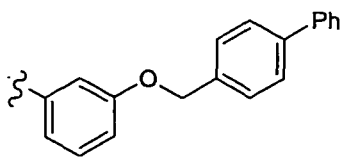
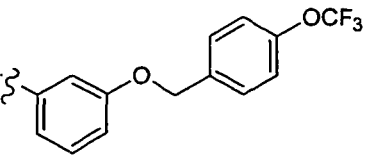
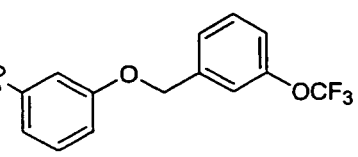
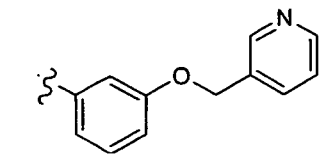
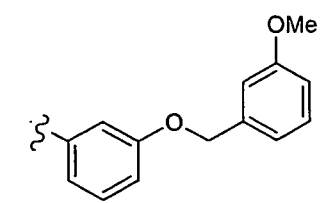
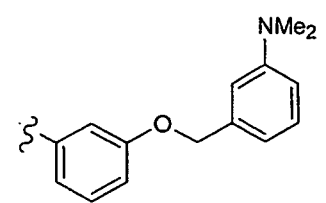
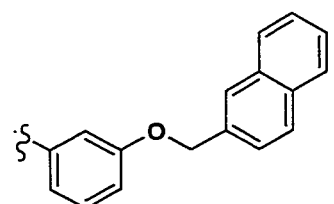
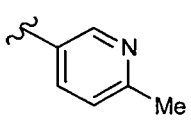
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
474		492,44
475		493,38
476		493,38
477		498,4
478		498,39
479		502,34
480		421,36
481		525,43
482		536,39

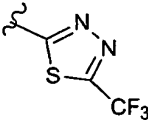
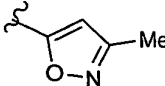
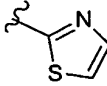
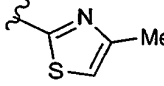
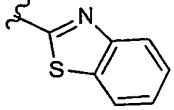
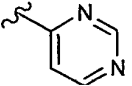
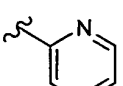
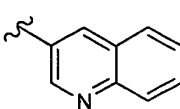
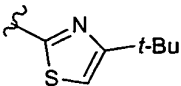
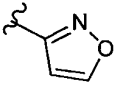
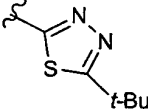
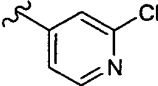
ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej nº	A	EM (M + 1)
483		544,43
484		552,38
485		552,38
486		469,36
487		498,39
488		511,41
489		518,38
490		377,22

ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej n°	A	EM (M + 1)
491		438,17
492		367,21
493		369,18
494		383,19
495		419,20
496		364,21
497		363,20
498		413,23
499		425,20
500		353,46
501		426,47
502		397,43

ES 2 340 179 T3

TABLA 2 (continuación)

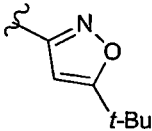
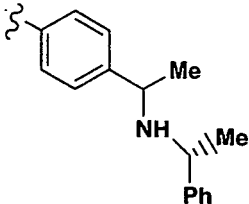
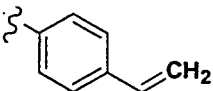
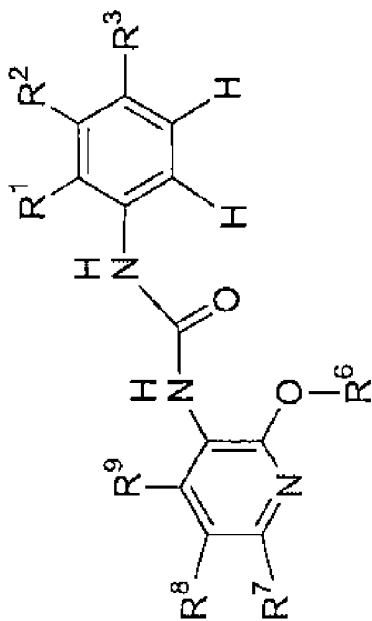
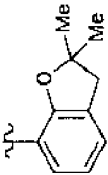
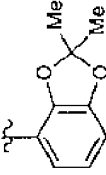
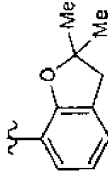
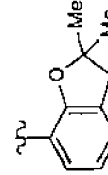
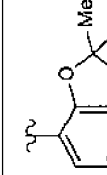
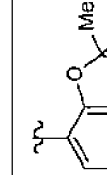
Ej n°	A	EM (M + 1)
503		421,43
628		509,32
681		388,19

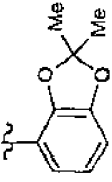
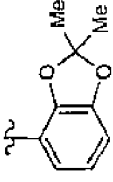
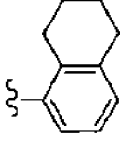
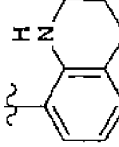
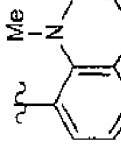
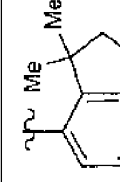
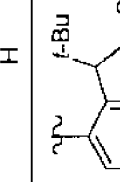
Tabla 3

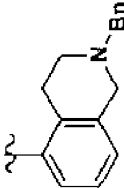
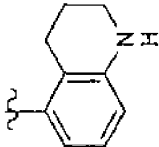
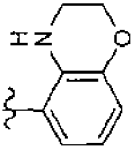
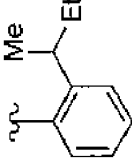
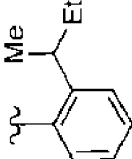


Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
56	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	468,33
57	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	459,38
58	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	476,20
59	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	SMe	H	H	464,37
60	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NHMe	H	H	475,32
61	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	460,28
62	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	480,2
63	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	443,3
64	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	428,20
65	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	452,23
66	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	524,12
67	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NHMe	H	H	405,35
68	H	H	NMe ₂	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	430,39
69	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	443,39

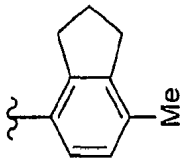
(continuación)

EJ nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
70	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	471,26
71	H	H	NMe ₂	2- <i>t</i> -Bu-Ph	SMe	H	H	451,37
72	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	432,42
73	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	448,40
74	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	464,35
75	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	410,24
76	H	H	OCF ₃		H	H	H	460,24
77	H	H	OCF ₃		H	H	H	462,26
78	H	H	<i>t</i> -Bu		H	H	H	432,35
79	H	H	NMe ₂		H	H	H	472,17
80	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	H	H	448,38
81	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	H	H	450,35

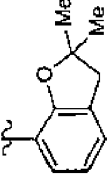
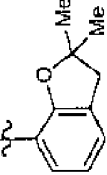
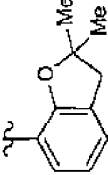
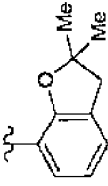
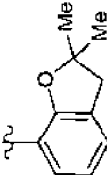
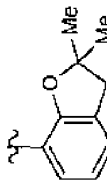
(continuación)						
Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	EM (M + 1)
82	H	H	<i>t</i> -Bu		H	434,27
232	H	H	OCF ₃		H	485,24
233	H	H	OCF ₃		H	444
234	H	H	OCF ₃		H	445
235	H	H	OCF ₃		H	459
236	H	H	OCF ₃		H	459
237	H	H	OCF ₃		H	515

(continuación)							
Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹ EM (M + 1)
238	H	H	OCF ₃		H	H	H 535
239	H	H	OCF ₃		H	H	H 445
240	H	H	OCF ₃		H	H	H 447
504	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	OMe	H	H 487,78 (M-H)
505	H	H	OCF ₃	2- <i>i</i> -Pr-Ph	OMe	H	H 462,04
506	H	H	OCF ₃	2- <i>n</i> -Pr-5-Me-Ph	OMe	H	H 476,09
507	H	H	OCF ₃		OMe	H	H 476,07
508	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	OMe	H	H 420,2
509	H	H	Me	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	OMe	H	H 406,17
510	H	H	Me	2- <i>n</i> -Pr-Ph	OMe	H	H 392,12
511	H	H	Me		OMe	H	H 406,17

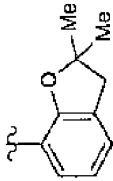
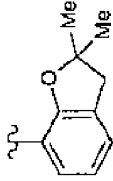
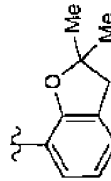
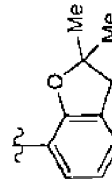
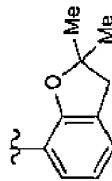
(continuación)

Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
512	F	H	F		H	H	H	396,16
513	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	448,30
514	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	406,27
515	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	390,24
516	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	412,23
517	H	H	Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	468,20
518	H	H	Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	452,26
519	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OH	H	H	434,29
520	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OH	H	H	462,17
521	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	454,14
522	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	496,20
523	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	410,22
524	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	480,13
525	H	H	CF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	464,15
526	H	H	CF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	508,14
527	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NMe ₂	H	H	419,39
528	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NMe ₂	H	H	489,32
529	F	H	Br	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	493,21
530	F	H	Br	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	488,26
531	H	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	421,31
532	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	imidazol-1-ilo	H	H	512,36

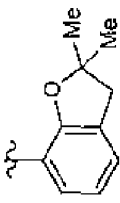
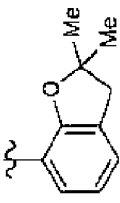
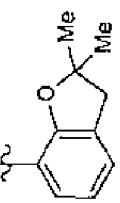
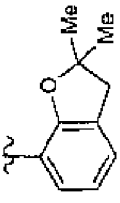
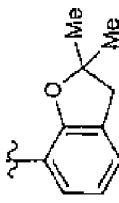
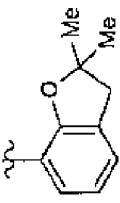
(continuación)

Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
533	H	H	t-Bu	2-t-Bu-Ph	imidazol-1-ilo	H	H	484,41
534	H	H	Cl	2-t-Bu-Ph	imidazol-1-ilo	H	H	462,30
535	H	H	t-Bu	2-t-Bu-Ph	CO ₂ Me	H	H	476,39
536	H	H	OCF ₃	2-t-Bu-Ph	CO ₂ Me	H	H	504,34
537	H	H	Cl	2-t-Bu-Ph	CO ₂ Me	H	H	454,29
538	H	H	OCF ₃		H	Me	H	474,29
539	H	H	O-t-Bu		H	Me	H	462,37
540	H	H	t-Bu		H	Me	H	446,40
541	H	H	O-t-Bu	2-t-Bu-Ph	H	CF ₃	H	502,37
542	H	H	O-t-Bu		Br	H	H	526,24
543	H	H	Me		Br	H	H	468,21
544	H	H	t-Bu		Br	H	H	510,25

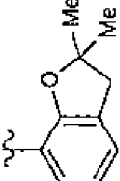
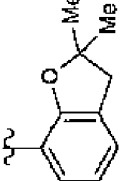
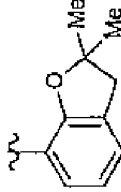
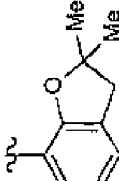
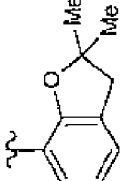
(continuación)

Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
545	H	H	OCF ₃		Br	H	H	538,17
546	H	H	O- <i>t</i> Bu	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	540,18
547	H	H	Me	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	482,13
548	H	H	OCF ₃	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	552,11
549	H	H	O- <i>t</i> Bu		H	Cl	H	482,28
550	H	H	<i>t</i> Bu		H	Cl	H	466,28
551	H	H	OCF ₃		H	Cl	H	494,20
552	H	H	O- <i>t</i> Bu	2- <i>t</i> Bu-Ph	H	Cl	H	468,29
553	H	H	<i>t</i> Bu	2- <i>t</i> Bu-Ph	H	Cl	H	452,30
554	H	H	OCF ₃		H	Br	H	538,15
555	H	H	Me	2- <i>t</i> Bu-Ph	H	Br	H	454,19
556	H	H	<i>t</i> Bu	2- <i>t</i> Bu-Ph	H	Br	H	496,24
557	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> Bu-Ph	H	Br	H	524,17
558	H	H	O- <i>t</i> Bu	2- <i>t</i> Bu-Ph	H	CN	H	459,32

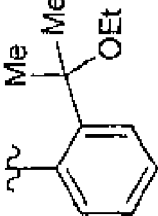
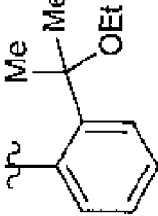
(continuación)

Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
559	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	401,28
560	H	H	<i>t</i> -Bu	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	524,16
561	H	H	O- <i>t</i> -Bu		CN	H	H	473,28
562	H	H	Me		CN	H	H	415,23
563	H	H	<i>t</i> -Bu		CN	H	H	457,29
564	H	H	OCF ₃		CN	H	H	485,21
565	H	H	Me	2-OCF ₃ -Ph	CN	H	H	429,16
566	H	H	OCF ₃	2-OCF ₃ -Ph	CN	H	H	499,15
567	H	H	Me		H	Cl	H	424,19
568	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	Br	H	526,21

(continuación)

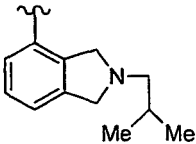
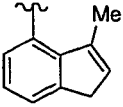
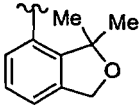
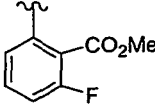
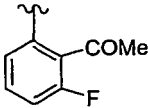
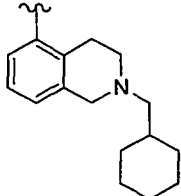
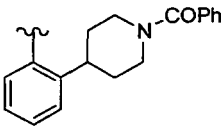
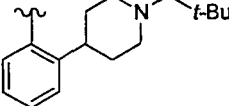
Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
569	H	H	Me		H	Br	H	468, 16
570	H	H	<i>t</i> -Bu		H	Br	H	510, 21
571	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	512, 22
572	H	H	Me		H	CN	H	415, 24
573	H	H	<i>t</i> -Bu		H	CN	H	457, 28
574	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	471, 24
575	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	-CH ₂ NH(C=O)H	H	H	475, 37
576	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF ₃	H	444, 24
577	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF ₃	H	486, 29
578	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF ₃	H	514, 23
579	H	H	<i>t</i> -Bu	2-OCF ₃ -Ph	CN	H	H	471, 23
580	H	H	OCF ₃		H	CN	H	485, 24

(continuación)

Ej nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M + 1)
581	H	H	OCF ₃		CN	H	H	499 (M-H)
582	H	H	OCF ₃		Br	H	H	508. 510 (M-OEt)

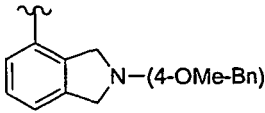
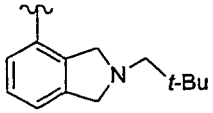
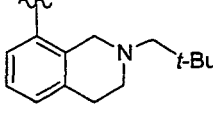
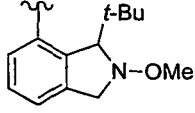
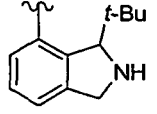
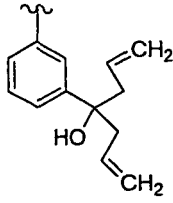
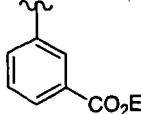
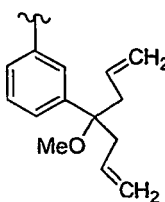
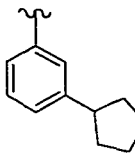
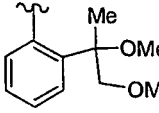
ES 2 340 179 T3

TABLA 3a

Ej n°	R ⁶	EM (M + 1)
626		487
627		442
629		460
630		466
631		450
632		541
633		577
634		543

ES 2 340 179 T3

TABLA 3a (continuación)

Ej nº	R ⁶	EM (M + 1)
635		551
636		501
637		515
638		517
639		487
640		500
641		462
642		514
643		458
644		492

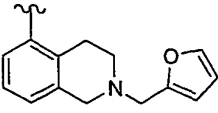
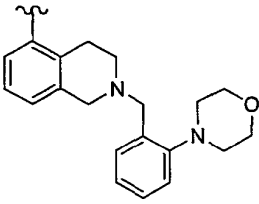
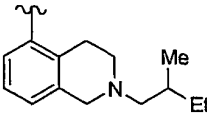
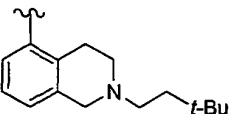
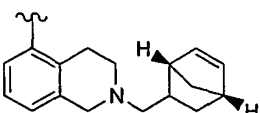
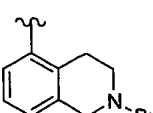
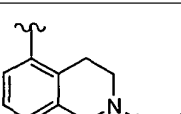
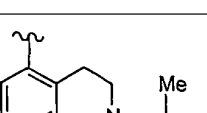
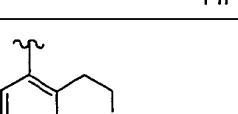
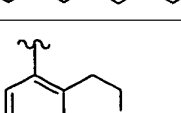
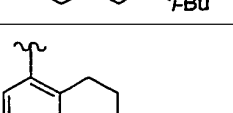
ES 2 340 179 T3

TABLA 3a (continuación)

Ej n°	R ⁶	EM (M + 1)
645		474
646		576
647		605
649		502
650		603
651		562
652		585
653		588
654		(M+Na+CH ₃ CN) ⁺ 642
655		617
656		529

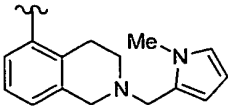
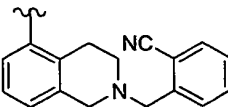
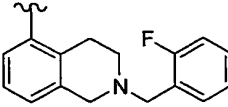
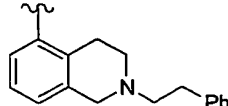
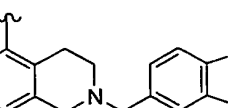
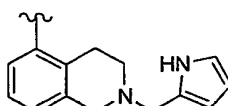
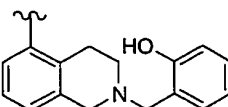
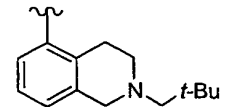
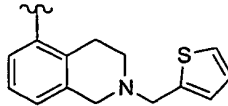
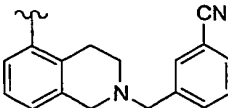
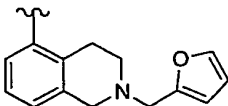
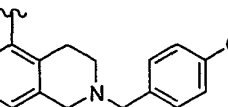
ES 2 340 179 T3

TABLA 3a (continuación)

Ej nº	R ⁶	EM (M + 1)
657		525
658		596
659		516
660		530
661		552
662		502
663		530
664		564
665		564
666		502
667		516

ES 2 340 179 T3

TABLA 3a (continuación)

Ej nº	R ⁶	EM (M + 1)
668		539
669		561
670		554
671		550
672		580
673		525
674		552
675		516
676		542
677		561
678		526
679		561

ES 2 340 179 T3

TABLA 3a (continuación)

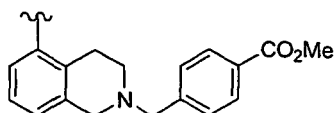
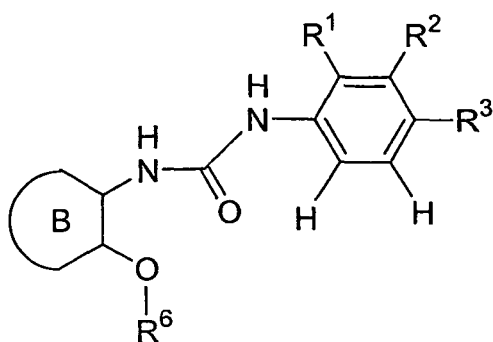
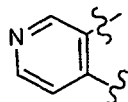
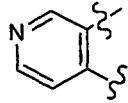
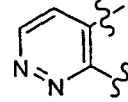
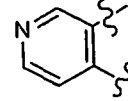
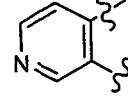
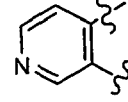
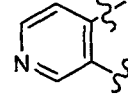
Ej n°	R ⁶	EM (M + 1)
680		594

TABLA 4



Ej n°	R ¹	R ²	R ³	B	R ⁶	EM (M + 1)
84	H	H	<i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	446,27
85	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	418,41
241	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	419,3
583	H	H	O- <i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,41
584	F	H	Br		2- <i>t</i> -Bu-Ph	458,23
585	H	H	NMe ₂		2- <i>t</i> -Bu-Ph	405,38
586	H	H	Cl		2- <i>t</i> -Bu-Ph	396,27

ES 2 340 179 T3

TABLA 4 (continuación)

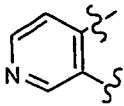
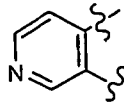
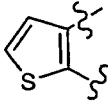
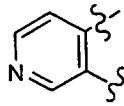
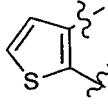
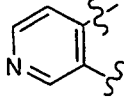
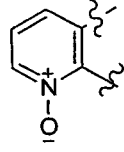
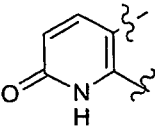
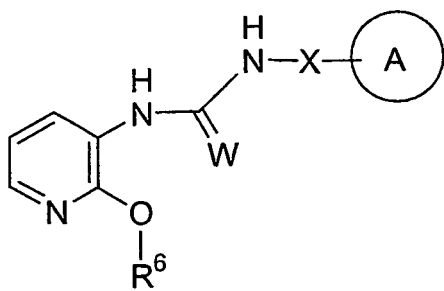
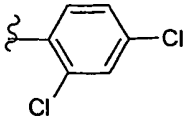
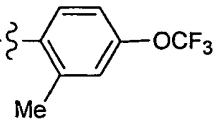
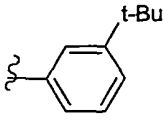
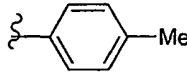
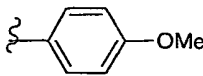
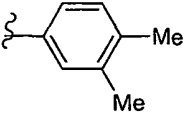
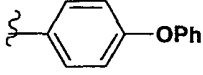

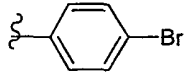
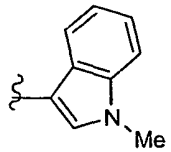
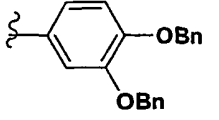
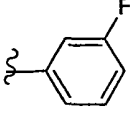
Ej n°	R ¹	R ²	R ³	B	R ⁶	EM (M + 1)
587	H	H	<i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	418,40
588	H	H	O- <i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,41
589	H	H	Me		2- <i>t</i> -Bu-Ph	381,25
590	H	H	Me		2- <i>t</i> -Bu-Ph	376,28
591	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	451,24
592	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	446,29
593	H	H	<i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,31
594	F	H	Br		2- <i>t</i> -Bu-Ph	474,22

TABLA 5



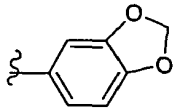
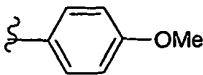
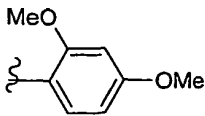
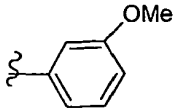
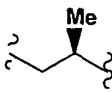
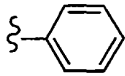

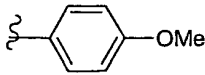
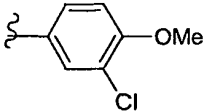
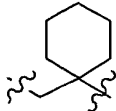
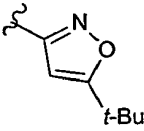

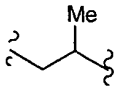

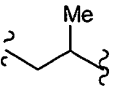
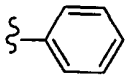
ES 2 340 179 T3

TABLA 5 (continuación)

Ej n°	W	X	A	R ⁶	EM (M + 1)
242	S	Enlace		2- <i>t</i> -Bu-Ph	447
243	S	Enlace		2- <i>t</i> -Bu-Ph	476
244	S	Enlace		2- <i>t</i> -Bu-Ph	433
245	S	Enlace		2- <i>t</i> -Bu-Ph	392
246	S	Enlace		2- <i>t</i> -Bu-Ph	408,6
247	S	Enlace		2- <i>t</i> -Bu-Ph	406
248	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	482,32
249	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	424,18
250	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	468,13
251	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	443
252	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	602,3
253	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	408,26

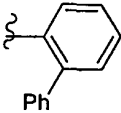
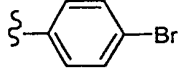
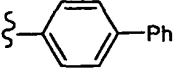
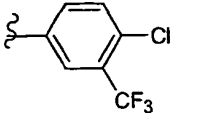
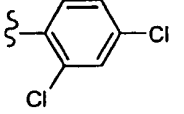

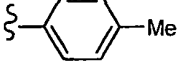
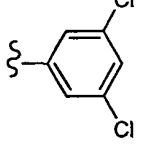
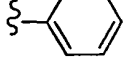
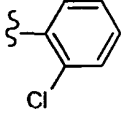
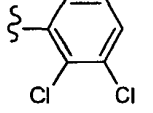
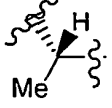
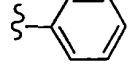
ES 2 340 179 T3

TABLA 5 (continuación)

Ej n°	W	X	A	R ⁶	EM (M + 1)
254	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,26
255	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	420,28
256	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	450,24
257	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	420,28
258	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,32
259	O	-CH ₂ C(=O)-		2- <i>t</i> -Bu-Ph	482,17
260	O	-CH ₂ C(=O)-		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434,25
261	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	440,10
262	O		Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	468
503	O	Enlace		3-CF ₃ -Ph	421,43
595	O		Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	400,3 (M-H)
596	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	438,18
597	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,38

ES 2 340 179 T3


TABLA 5 (continuación)

Ej nº	W	X	A	R ⁶	EM (M + 1)
598	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	452,30
599	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	452,10 (M-H)
600	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	452,20
601	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	478,20
602	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,69
603	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,69
604	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,69
605	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,69
606	O	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404,69
607	O	-CH ₂ CH ₂ - <i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	370,22
608	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	409,96
609	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	444,13
610	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	390,33

5


10

15202530

616	O	Enlace		3-CF ₃ -Ph	381,11
-----	---	--------	---	-----------------------	--------

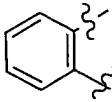
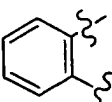
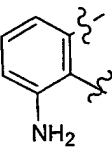
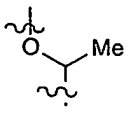
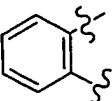
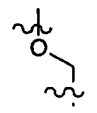
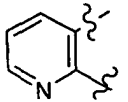
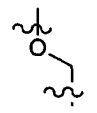
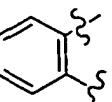
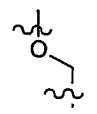
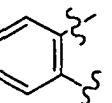
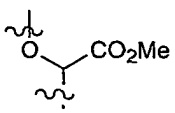
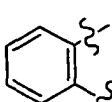
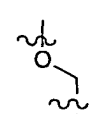
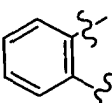
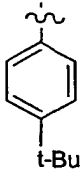
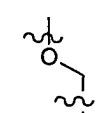
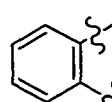
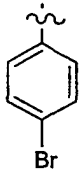
35

4550

264	O		t-Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	431,4
-----	---	---	------	--------------------	-------

ES 2 340 179 T3

TABLA 6 (continuación)

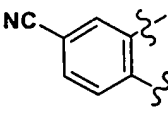
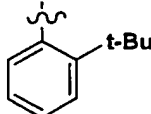
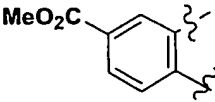
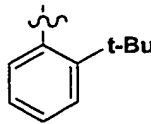
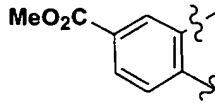
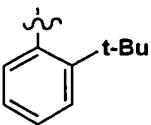
Ej nº	Y	B	R ³	R ⁶	EM (M + 1)
265	O		OCF ₃	3-I-Ph	515,1
266	O		OCF ₃	5-F-2-Me-Ph	421,2
267	O		<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	432,4
268			OCF ₃	Ph	417,1
269			<i>t</i> -Bu	Ph	376,5
270			OCF ₃	Ph	403,3
271			OCF ₃	3-CH ₂ OMe-Ph	433,2
272			OCF ₃	Ph	475,1
273			OCF ₃		459,02
274			OCF ₃		480,89

ES 2 340 179 T3

TABLA 6 (continuación)

Ej n°	Y	B	R ³	R ⁶	EM (M + 1)
275			OCF ₃		486,96
276			OCF ₃		417
277			OCF ₃		399
278			OCF ₃		433
279			OCF ₃		472,32
617	O		O-t-Bu		433,39
618	O		Me		400,28
619	O		OCF ₃		470,25
620	O		O-t-Bu		487,23
621	O		O-t-Bu		458,30

TABLA 6 (continuación)

Ej nº	Y	B	R ³	R ⁶	EM (M + 1)
622	O		t-Bu		442,30
623	O		Me		433,26
624	O		OCF ₃		503,24

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son agentes antiplaquetarios y, por tanto, son útiles para mantener la fluidez de la sangre. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a plaquetas. Como se usa en este documento, el término “trastorno asociado a plaquetas” se refiere a cualquier trastorno que pueda ser prevenido, aliviado parcialmente o curado por la administración de un agente antiplaquetario. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de diversos trastornos asociados a plaquetas que incluyen: afecciones tromboticas o tromboembolicas; síndromes coronarios agudos (tales como enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio (IM), angina inestable e IM sin onda Q); accidente cerebrovascular tromboembólico (tal como el resultante de fibrilación atrial o de trombo mural ventricular (fracción de eyección baja)); trombosis venosa (incluyendo trombosis venosa profunda); trombosis arterial; trombosis cerebral; embolia pulmonar; embolia cerebral; enfermedad arterial oclusiva periférica (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de la pierna, prevención de amputación, prevención de morbilidad cardiovascular tal como IM, accidente cerebrovascular o muerte); consecuencias tromboembolicas de cirugía, cardiología intervencional o inmovilidad; consecuencias tromboembolicas de la medicación (tales como anticonceptivos orales, sustitución de hormonas y heparina); consecuencias tromboticas de enfermedad aterosclerótica vascular y rotura de placas ateroscleróticas que conducen a isquemia de tejidos; prevención de la formación de placas ateroscleróticas; aterosclerosis de trasplante; complicaciones tromboembolicas del embarazo que incluyen muerte fetal; consecuencias tromboembolicas de trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden y homocistinemia); consecuencias y/o complicaciones protromboticas de cáncer; prevención de trombosis en superficies artificiales (tales como prótesis endovasculares, oxigenadores de la sangre, derivaciones, puertos de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.); coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada (CID)); síndromes de la coagulación; aterosclerosis por remodelación vascular, reestenosis e infección sistémica; prevención de metástasis e implantación de tumores; complicaciones diabéticas que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía; inflamación; isquemia (tal como la resultante de oclusión vascular, infarto cerebral, accidente cerebrovascular y enfermedades vasculares cerebrales relacionadas); síndrome de Kasabach-Merritt; fibrilación atrial; alargamiento ventricular (incluyendo miopatía cardíaca dilatada e insuficiencia cardíaca); reestenosis (por ejemplo, tras lesión arterial inducida tanto endógena como exógenamente).

Además de servir de agentes antiplaquetarios, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar utilidad en una variedad de otros contextos que incluyen como inhibidores de la resorción ósea tales como se encuentran en diversas afecciones osteoporóticas, como inhibidores de la secreción de insulina en condiciones de hiperinsulinemia, como agentes vasoconstrictores tales como los usados en casos de choque séptico o hipovolémico, como inhibidores de la relajación del músculo liso tales como para el tratamiento de incontinencia o en otros casos en los que la inhibición de la transmisión de nervios simpáticos sería de beneficio terapéutico tales como nocicepción o regeneración de tejido neuronal. Estas y otras muchas posibles utilidades para los antagonistas de P2Y₁ se han revisado recientemente (Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9) y se sugieren a este respecto.

Los compuestos de la presente invención pueden ser adicionalmente útiles como agentes y coadyuvantes de diagnóstico. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser útiles en el mantenimiento de la reactividad de la sangre completa fraccionada que contiene plaquetas tal como se requiere para pruebas analíticas y biológicas o transfusiones. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos conjuntamente con cirugía vascular que incluye injerto de derivación, reconstrucción arterial, aterectomía,

permeabilidad de injertos vasculares y de prótesis endovasculares, implante y trasplante de órganos, tejidos y células. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos conjuntamente con cardiología intervencional o cirugía vascular que incluye injerto de derivación, reconstrucción arterial, aterectomía, permeabilidad de injertos vasculares y prótesis endovasculares, implante y trasplante de órganos, tejidos y células.

Ensayos con P2Y₁

A. Ensayo de unión

Se usó un ensayo de unión a membrana para identificar inhibidores de [³³P] 2MeS-ADP que se unen a receptores P2Y₁ humanos clonados. El clon de ADNc para P2Y₁ humano se obtuvo de Incyte Pharmaceuticals y su secuencia se confirmó por técnicas establecidas (para un compendio de técnicas usadas véase Ausubel, F. y col. *Current Protocols in Molecular Biology* 1995 John Wiley and Sons, NY, NY). Las secuencias de codificación esenciales se subclonaron en pCADN 3.1 (Invitrogen) para producir un constructo de expresión de P2Y₁. Entonces, este constructo se transfectó en la línea celular de riñón embrionario humano HEK-293 y se seleccionaron transfectantes estables en Genetecin® (sulfato G418; Life Technologies). Se cribaron varias líneas para la actividad de unión y se seleccionó una (HEK293 #49) para la posterior caracterización. Las membranas se prepararon cultivando HEK293 #49 en discos de 150 mm en DMEM/10% de SBF en presencia de 1 mg/ml de G418 hasta que las células tenían el 80-90% de confluencia. Entonces, las placas se lavaron dos veces con D-PBS frío (4°C) y las células se recogieron rascando en 10 ml de D-PBS. Las células se sedimentaron por centrifugación (1.000 g, 10 min, 4°C) y la suspensión resultante se resuspendió en tampón de lisis (Tris 10 mM (7,4), MgCl₂ 5 mM que contenía mezcla inhibidora de proteasas Complete® (n° de cat de Roche 873580) como se recomendó por el fabricante). Entonces, la suspensión se homogeneizó en un homogeneizador Dounce (10-15 emboladas; pistilo B, en hielo) y el homogeneizado se centrifugó a 1.000 g, 4°C, 5 min para sedimentar residuos grandes. El sobrenadante se centrifugó a 150.000 g, 4°C, durante 1 hora y el sedimento de membranas resultante se resuspendió en 0,5-1 ml de tampón B (HEPES 15 mM (7,4), NaCl 145 mM, MgCl₂ 0,1 mM, EDTA 5 mM, KCl 5 mM) y se guardó a -70°C hasta que se usó.

Las reacciones de unión se realizaron en placas WGA FlashPlates (PerkinElmer Life Sciences, n° cat SMP105A) en un volumen de 200 µl que contenía ~45 fmol del receptor P2Y₁ (5 µg de proteína total), [³³P] 2MeS-ADP 0,5 nM (PerkinElmer; 2.000 Ci/mmol) y diversas concentraciones del compuesto de prueba (normalmente entre 50 µM y 10 pM) en tampón B que contenía 1% de DMSO. Las reacciones se dejaron avanzar hasta completarse a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se aspiró la disolución acuosa. Las placas se cerraron herméticamente y el [³³P] residual unido a la placa se determinó por recuento por centelleo. Las curvas de respuesta a dosis (CI₅₀) se ajustaron por regresión no lineal (XLFit, ID Business Solutions Ltd.) y las constantes de unión (K_i) se calcularon usando la relación de Cheng-Prusoff ($K_i = CI_{50}/(1 + L/K_d)$) en la que se determinó que una K_d para 2MeS-ADP respecto al receptor P2Y₁ era 1,4 nM.

En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención tales como los compuestos particulares desvelados en los ejemplos anteriores presentan K_i iguales o inferiores a 10 µM en el ensayo de unión a P2Y₁, demostrándose así estos compuestos preferidos de la presente invención como moduladores especialmente eficaces de la actividad de P2Y₁. Los compuestos más preferidos tienen K_i iguales o inferiores a 5 µM, preferentemente iguales o inferiores a 1 µM, más preferentemente iguales o inferiores a 0,5 µM.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación entre sí o con otros agentes antiplaquetarios. Adicionalmente, los presentes compuestos pueden usarse en combinación con uno o más de diversos otros agentes terapéuticos que incluyen: agentes antiarrítmicos; agentes antihipertensores; agente antitrombóticos y/o antitrombóticos; bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T); glucósidos cardíacos; diuréticos, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; inhibidores de la fosfodiesterasa; agentes hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes y terapias del perfil de lípidos; agentes antidiabéticos; antidepresivos; agentes antiinflamatorios (esteroides y no esteroides); agentes antiosteoporóticos; terapias de sustitución de hormonas; anticonceptivos orales; anticoagulantes; agentes contra la obesidad; agentes ansiolíticos; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; agentes antiulcerosos y para la enfermedad por reflujo gastroesofágico; agentes de hormonas de crecimiento y/o secretagogos de hormonas de crecimiento; miméticos tiroideos (incluyendo antagonista del receptor tiroideo); agentes antiinfecciosos; agentes antivirales; agentes antibacterianos; y agentes antifúngicos.

Ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados para uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de clase I (tales como propafenona); agentes de clase II (tales como carvediol y propranolol); agentes de clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); abridores de canales de K⁺ como inhibidores de I_{ACh}, e inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los desvelados en la publicación de solicitud de EE.UU. US 20030022890).

Ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: bloqueadores alfa-adrenérgicos; bloqueadores beta-adrenérgicos; bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril,

enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan); antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrasentan y compuestos desvelados en las patentes de EE.UU. n° 5.612.359 y 6.043.265); antagonista dual de ET/AII (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat, gemopatrilat y nitratos); y β -bloqueadores (por ejemplo, propanolol, nadolol o carvedilol).

El término agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas) como se usa en este documento denota agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la agregación, adhesión o la secreción granular de plaquetas. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfonpirazona, piroxicam y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de las mismas. De los AINE se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, integrelina), antagonistas de receptores de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de la tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil), y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de las mismas.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, incluyen: antagonistas de receptores de ADP (adenosin-difosfato) que incluyen antagonistas de P_2Y_{12} y otro antagonista de P_2Y_1 . Los antagonistas de receptores P_2Y_{12} preferidos son, pero no se limitan a, clopidogrel, ticlopidina, Prasugrel y CS-747, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de las mismas. Clopidogrel es un agente incluso más preferido.

Ejemplos de anticoagulantes adecuados (o agentes inhibidores de la coagulación) para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina y heparina (tanto heparina sin fraccionar tal como enoxaparina y dalteparina como cualquier heparina de bajo peso molecular comercialmente disponible, por ejemplo LOVENOXTM), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa que incluyen hirudina y argatroban, inhibidores del factor VIIa, IXa, Xa o XIa, conocidos en la técnica.

Ejemplos de agentes antitrombóticos y/o antitrombolíticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: activador tisular del plasminógeno (natural o recombinante), tenecteplasa (TNK) y lanoteplasa (nPA); inhibidores del factor VIIa; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor XIa; inhibidores de trombina (tales como hirudina y argatroban); inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores del activador tisular del plasminógeno); inhibidores de alfa2-antiplasmina; estreptocinasa, urocinasa y prourocinasa; y el complejo activador de plasminógeno-estreptocinasa anisoilado.

Ejemplos de bloqueadores de los canales de calcio adecuados (tipo L o tipo T) para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo.

Ejemplos de glucósidos cardiacos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y uabaína.

Ejemplos de diuréticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida y espironolactona.

Ejemplos de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplerenona.

Ejemplos de agentes hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes adecuados y terapias del perfil de lípidos para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina o atavastatina o visastatina)); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares (tales como muestrán); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipooxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol; e inhibidores de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414).

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: biguanidas (por ejemplo, metformina); inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa); insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina); meglitinidas (por ejemplo, repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida); combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácido graso (aP2) tales como los desvelados en la patente de EE.UU. n° 6.548.529, péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) e inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DP4).

Ejemplos de agentes antidepresivos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen nefazodona y sertralina.

5 Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: prednisona; dexametasona; enbrel; inhibidores de la proteína tirosina cinasa (PTK); inhibidores de ciclooxigenasa (incluyendo AINE e inhibidores de COX-1 y/o COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; prioxicam; naproxeno; celecoxib; y/o rofecoxib.

10 Ejemplos de agentes antiosteoporóticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato y raloxifeno.

Ejemplos de terapias de sustitución de hormonas adecuadas para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen estrógeno (por ejemplo, estrógenos conjugados) y estradiol.

15 Ejemplos de agentes contra la obesidad adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat e inhibidores de $\alpha 2$ (tales como los desvelados en la patente de EE.UU. n° 6.548.529).

20 Ejemplos de agentes ansiolíticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina.

Ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epitolonas, cisplatino y carboplatino.

25 Ejemplos de agentes antiulcerosos y para la enfermedad por reflujo gastroesofágico adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen famotidina, ranitidina y omeprazol.

30 Los diversos otros agentes terapéuticos descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma farmacéutica con el compuesto de fórmula I o en diferentes formas farmacéuticas, en dosificaciones y regímenes como se conocen generalmente en la técnica o en el vademécum.

Los compuestos de la presente invención pueden actuar en un modo sinérgico con uno o más de los agentes anteriores para prevenir reoclusión tras una terapia trombolítica satisfactoria y/o reducir el tiempo de reperusión. Los compuestos de la presente invención también pueden permitir que se usen dosis reducidas del agente trombolítico y, por tanto, minimizar los posibles efectos secundarios hemorrágicos.

35 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, como un patrón o control de calidad en pruebas o ensayos que implican la inhibición del receptor ADP de plaquetas. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para uso en investigación farmacéutica que implica el receptor ADP de plaquetas. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto garantizaría al experimentador que el ensayo se estaba realizando adecuadamente y proporcionaría una base de comparación, especialmente si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. Si se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos según la presente invención podrían usarse para probar su efectividad.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican el receptor de ADP de plaquetas. Por ejemplo, la presencia de $P2Y_1$ en una muestra desconocida podría determinarse añadiendo el compuesto radiomarcado relevante a la muestra y midiendo el grado de unión al receptor $P2Y_1$.

50 La presente invención también engloba un producto de fabricación. Como se usa en este documento, producto de fabricación pretende incluir, pero no se limita a, kits y envases. El producto de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que establece que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico (como se define previamente). En otra realización, el prospecto expone que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico. El producto de fabricación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y segundo recipiente significa que el recipiente respectivo contiene el producto dentro de sus límites.

60 El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, transporte y/o venta individual/a granel. El primer recipiente pretende cubrir una botella, frasco, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

65 El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y opcionalmente el prospecto. Ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), cajones, envases de cartón, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), sobres y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al

exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, cola, grapa u otro procedimiento de unión o puede descansar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Alternativamente, el prospecto se localiza fuera del segundo recipiente. Cuando se localiza fuera del segundo recipiente se prefiere que el prospecto esté físicamente unido mediante cinta adhesiva, cola, grapa u otro procedimiento de unión. Alternativamente, puede estar adyacente a o tocar la parte exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.

El prospecto es una etiqueta, marca, marcador, etc. que enumera información referente a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información enumerada será determinada normalmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que va a comercializarse el producto de fabricación (por ejemplo, la Agencia Estadounidense del Medicamento). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material en el que una persona pueda leer información contenida en él o sobre él. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, aluminio, hoja de metal, papel adhesivo por el envés o plástico, etc.) sobre el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Dosificación y formulación

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, siendo todas las formas farmacéuticas en uso muy conocidas para aquellos expertos en las artes farmacéuticas. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

La pauta de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica y peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, oscilará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día, y lo más preferentemente entre aproximadamente 1,0 y 20 mg/kg/día. Intravenosamente, las dosis más preferidas oscilarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en forma intranasal por uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente durante la pauta de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados en conjunto en este documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y son compatibles con prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración por vía oral en forma líquida, los componentes de fármacos orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, en la mezcla también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes de disgregación y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de fármacos elegibles como diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliacético, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliacético y poliglicólico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo estará generalmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-95% en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden prepararse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de película para enmascarar algún sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubrirse entéricamente para la disgregación en el tracto gastrointestinal.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral pueden contener colorante y aromatizante para aumentar la aceptación del paciente.

En general, los vehículos adecuados para disoluciones parenterales son agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y disoluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las disoluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados, y si fuera necesario, sustancias tampón. Agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las disoluciones parenterales pueden contener conservantes tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia habitual en este campo.

Cuando los compuestos de esta invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma farmacéutica en comprimidos, los compuestos de esta invención pueden estar generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo de orientación general, una dosificación diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 3 miligramos de agentes antiplaquetarios por kilogramo de peso corporal del paciente.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, una dosificación diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,1 a 1 miligramos del compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosificación usual del agente trombolítico cuando se administra solo puede reducirse aproximadamente el 70-80% a cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

Si se administran dos o más de los anteriores segundos agentes terapéuticos con el compuesto de la presente invención, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y forma farmacéutica típica puede reducirse con respecto a la dosificación usual del agente cuando se administra solo en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

Particularmente cuando se proporcionan como una unidad de dosificación única, el potencial existe para una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única se formulan de forma que, aunque los principios activos se combinen en una unidad de dosificación única, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede tener un recubrimiento entérico. Recubriendo entéricamente uno de los principios activos es posible no sólo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de forma que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que se libera en los intestinos. Uno de los principios activos también puede recubrirse con un material que afecte una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y que también sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados.

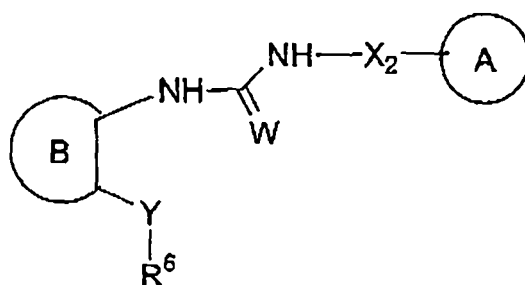
ES 2 340 179 T3

Además, el componente de liberación sostenida puede estar adicionalmente recubierto entéricamente de forma que la liberación de este componente sólo se produzca en el intestino. Todavía otra solución implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también está recubierto con un polímero tal como una calidad de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados como se conoce en la técnica con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento del polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Éstas, además de otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma farmacéutica única como si se administran en formas separadas, pero al mismo tiempo del mismo modo, serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia una vez provistos de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

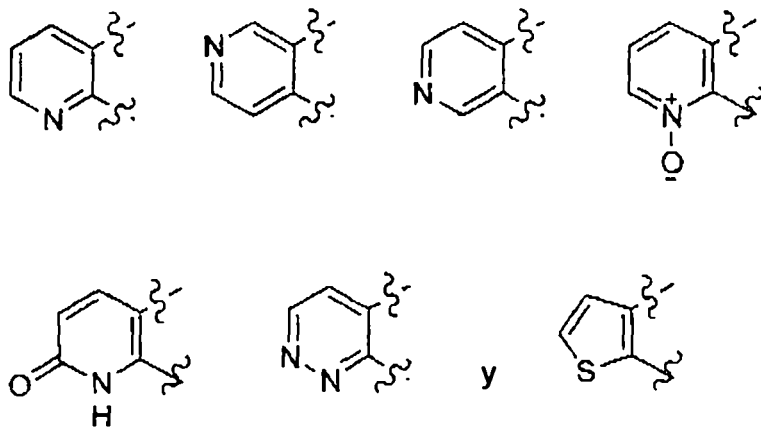


(I)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

el anillo A es arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^1 o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^1 ;

el anillo B está sustituido con 0-3 R^7 y se selecciona de:



W es O o S;

X_2 es $-(CR^{16}R^{17})_s-$ o $-(CR^{16}R^{17})_lC(O)(CR^{16}R^{17})_r-$;

Y es O, S, NH, $-OCR^{18}R^{19}-$, $-CH=CH-$ o $-CONCH-$;

R^1 es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_rC(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{14}(CR^fR^f)_lN^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)R^d$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)OR^h$, $-NR^{14}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$, $-NR^{14}CO(CR^fR^f)_nOR^c$, $-(CH_2)_r-CR^{13}(=NOR^c)$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2CF_3$, $-NR^{14}S(O)_pR^d$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-OP(O)(OEt)_2$, $-O(CH_2)_2OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-13} sustituido con 0-5 R^b o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

alternativamente, dos R^1 en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$ y 0-2 grupos carbonilo, en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b ;

ES 2 340 179 T3

R^6 es $-(CR^fR^f)_n$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o $-(CR^fR^f)_n$ -piridilo sustituido con 0-3 R^{6a} ;

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, -(CR^fRⁱ)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)_pR^d, -S(O)₂R^d, Si(Me)₃, Si(alquilo C₁₋₄)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-, alquiltio C₁₋₄-, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b ;

R⁷ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenido C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^{Rf}R^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^b o -(CR^{Rf}R^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{7b}, O y S(O)_n, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

alternativamente, dos R⁷ en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N, NR^{7b} y S(O)_p, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^{7c};

R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo o bencilo;

R^{7c} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₄, fenilo sustituido con 0-3 R^b o bencilo sustituido con 0-3 R^b:

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-1 R^a, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-1 R^a, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)O(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₈), -C(O)NH(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NH(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(O)₂(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo, arilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b y dicho heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S (O)_p;

R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)OCH₂(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)OCH₂(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nOC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nOC(O)(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nOC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nOC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nOC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CR^fR^f)_n(arilo C₆₋₁₀) o -(CR^fR^f)_n-heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^g; y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^g y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; alternatively, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_n;

R¹⁴ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^{14a} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, OR^f, Cl, F, Br, I, =O, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR¹²R¹³ o -S(O)_nR^f;

R¹⁶ es, independientemente, en cada aparición, H, F, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a o -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^b;

ES 2 340 179 T3

R¹⁷ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ en el mismo átomo de carbono se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

alternativamente, dos grupos R¹⁶ en átomos adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

R¹⁸ es, independientemente en cada aparición, H, F o alquilo C₁₋₆;

R¹⁹ es, independientemente en cada aparición, H, OH, -C(O)OR^f o alquilo C₁₋₆;

R^a es, independientemente en cada aparición, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^b es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)-NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^e, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^e, -(CR^fR^f)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

R^e es, independientemente en cada aparición, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^f, -(CH₂)_r-C(O)OR^f, -NR¹⁴C(O)R^f, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -SO₂N-R¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-OR^h, -(CF₂)_rCF₃, Si(Me)₃, Si(Me)₂(*t*-Bu), Si(alquilo C₁₋₄)₃, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

R^f es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

R^g es, independientemente en cada aparición, H, =O, OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -NR^fC(O)R^f, -C(O)NR^fR^f, -SO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂-alquilo C₁₋₄, -NR^fSO₂CF₃, -NR^fSO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^h es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

Rⁱ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f, O y S(O)_p,

en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

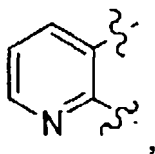
s, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

ES 2 340 179 T3

t, en cada aparición, se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

a condición de que:

(i) cuando el anillo B sea



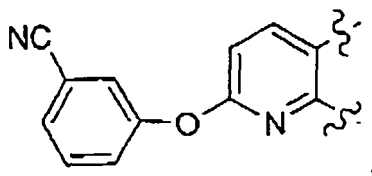
a) Y sea O, el anillo A sea 3-CF₃-fenilo, entonces R⁶ es distinto de 4-OMe-fenilo;

b) Y sea O, el anillo A sea tienilo, fenilo, fenilo sustituido con dimetilo o fluorofenilo, entonces R⁶ es distinto de dihidroindenilo sustituido con metilo;

c) Y sea O, el anillo A sea tiazolilo sin sustituir, entonces R⁶ es distinto de fenilo o fenilo sustituido;

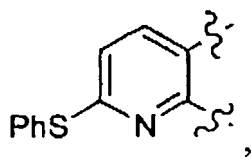
d) Y sea S, el anillo A sea fenilo, entonces R⁶ es distinto de 4-Me-fenilo;

(ii) cuando el anillo B sea



Y sea O, entonces el anillo A es distinto de 3-CN-fenilo; o

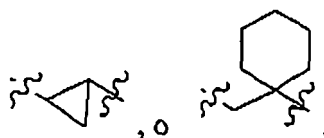
(iii) cuando el anillo B sea



Y sea S, entonces el anillo A es distinto de fenilo o fenilo sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

X₂ es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CHMe-, -CH₂CHMe-, -CH₂CO-,



3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Y es O, S, NH, -OCH₂-, -OCHMe-, -OCH(CO₂Me)-, -CH=CH- o -CONH-.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

W es O; y

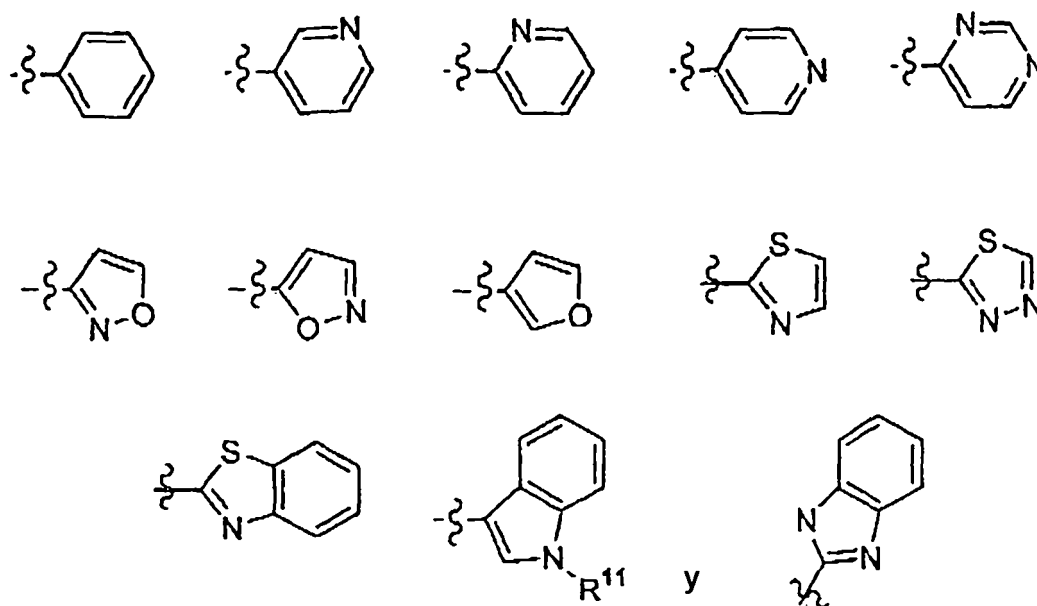
Y es O, S o NH.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R^1 y se selecciona de: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, indolilo y bencimidazolilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R^1 y se selecciona de:



7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-13} sustituido con 0-5 R^b o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

alternativamente, dos R^1 en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$ y 0-2 grupos carbonilo, en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b .

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^6 es $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o $-(CH_2)_n$ -piridilo sustituido con 0-3 R^{6a} ; y

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, $-(CR^iR^i)_r-OR^c$, SR^c , CN, CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $Si(Me)_3$, $Si(alquilo)C_{1-4}C_{1-4}$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquil $C_1-C_4-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-O-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-C(O)NH-$, alquil C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a ; alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

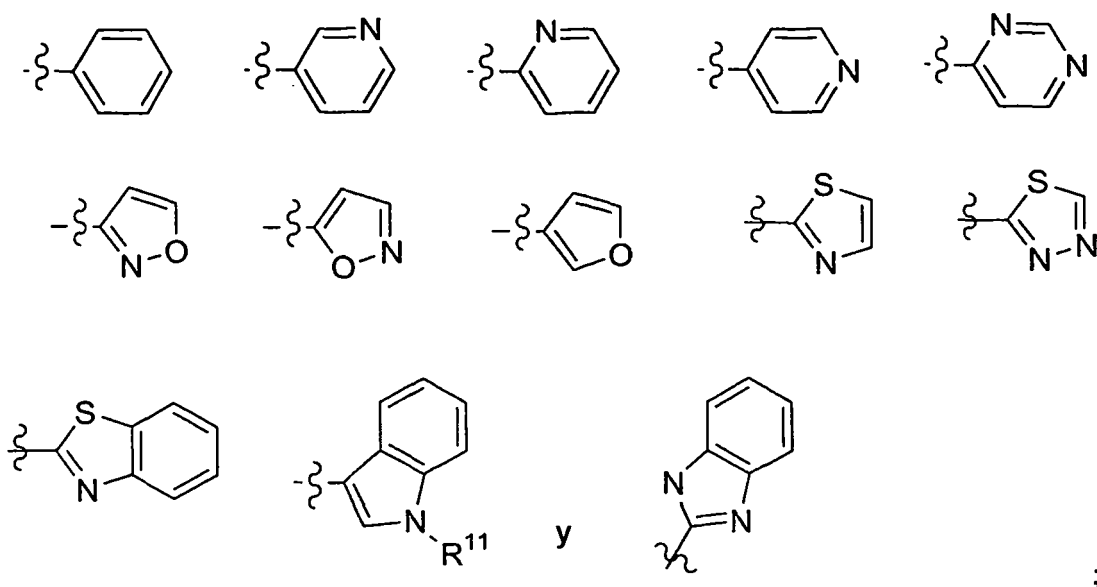
alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b .

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

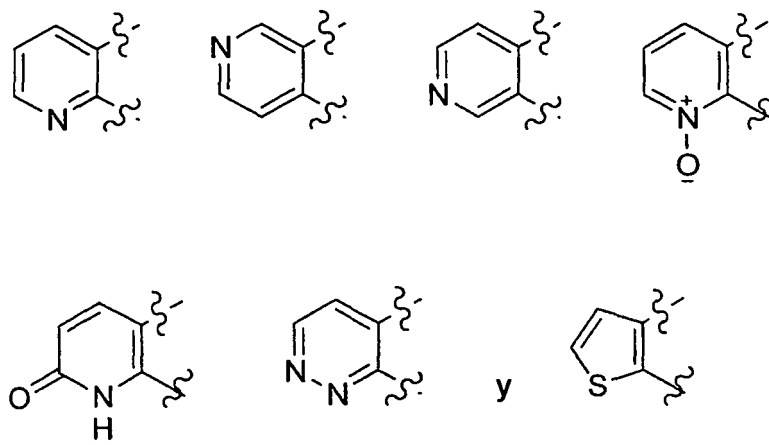
R^{11} es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)O(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O(CH_2)_{2-4}$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2(CH_2)_n$ fenilo, $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-10} o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b y dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^f O y $S(O)_p$.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R^1 y se selecciona de:

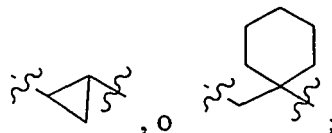


el anillo B está sustituido con 0-3 R^7 y se selecciona de:



W es O;

X₂ es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CHMe-, -CH₂CHMe-, -CH₂CO-,



Y es O, S, NH, -OCH₂-, -OCHMe-, -OCH(CO₂Me)-, -CH=CH- o -CONH-;

R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_r-NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-CO₂R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)¹²R¹³, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R^b o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

alternativamente, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p y 0-2 grupos carbonilo, en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b;

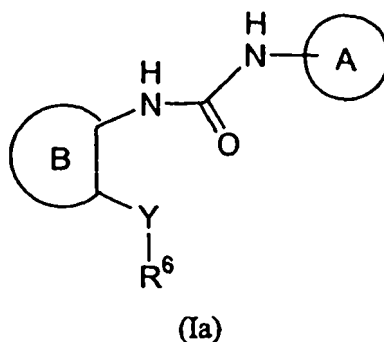
R⁶ es -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o -(CH₂)_n-piridilo sustituido con 0-3 R^{6a};

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, -(CRⁱRⁱ)_r-OR^c, SR^c, CN, CF₃, OCF₃, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, Si(Me)₃, Si(alquilo C₁₋₄)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-C(O)-, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-, alquilo C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b; y

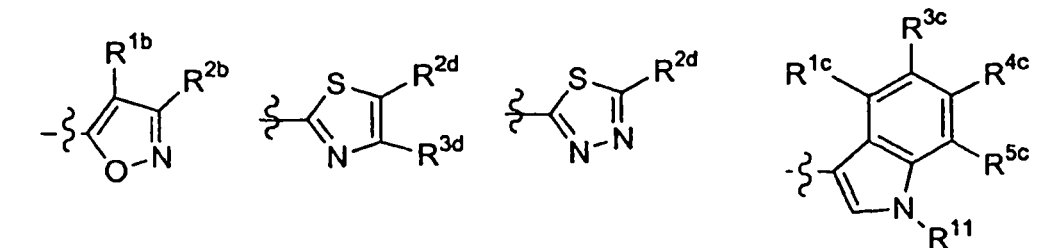
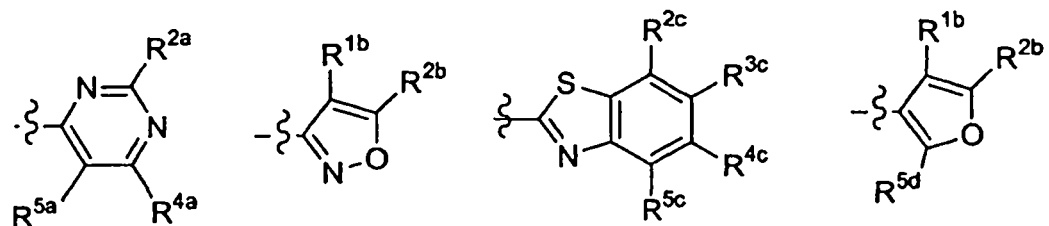
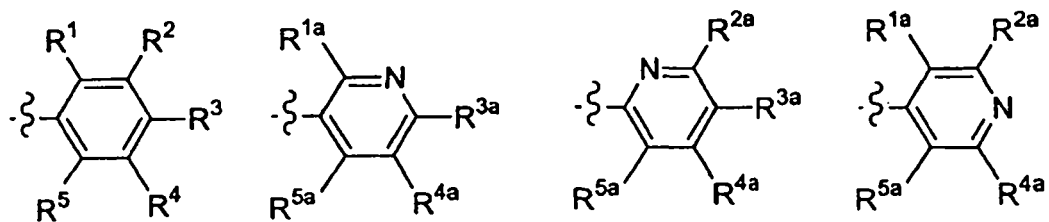
R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b y dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (Ia):

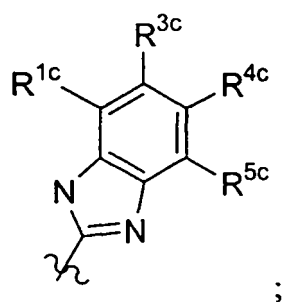


o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en la que:

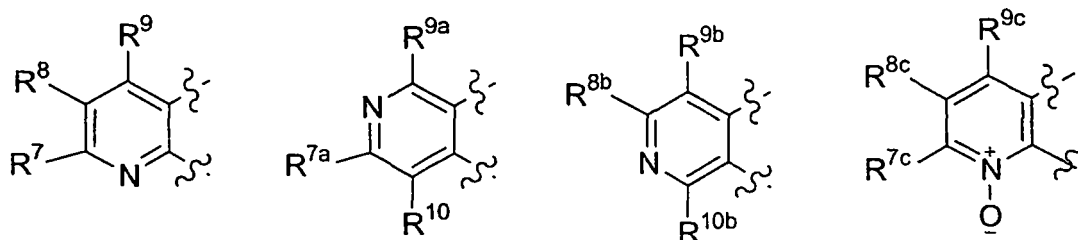
el anillo A es

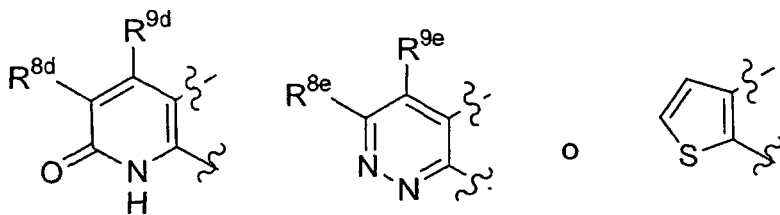


o



el anillo B es





R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Me, NH_2 , o OH;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{3d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3- NMe_2 -benzoxi, 2- CF_3 -benzoxi, 3- OCF_3 -benzoxi, 4- OCF_3 -benzoxi, 4- CO_2Me -benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-2-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o $-OCH(Et)(piridin-4-ilo)$;

R^3 , R^{3a} , R^{3c} , R^4 , R^{4a} , R^{4c} , R^5 , R^{5a} , R^{5c} y R^{5d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_3NMe_2$, $-O(CH_2)_4NMe_2$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, CN, NH_2 , NMe_2 , $-CH_2NMe_2$, NEt_2 , $-NHPh$, $-N(Me)Ph$, $-NH(4-OMe-Ph)$, $-NH(2-CF_3-Ph)$, $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$, $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)OH$, $-CH(Me)O(i-Pr)$, $-CH(Me)O(i-Bu)$, $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo)$, $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-CH(Me)OBn$, $-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)$, $-CH(Me)O(4-OPh-Bn)$, $-CH(Me)O(3,5-diCl-Bn)$, $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-piperidin-4-ilo)$, $-CH_2NHBn$, $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$, $-CH_2N(Me)Bn$, $-CH(Me)NHCH_2-piridin-2-ilo$, $-CH(Me)NHCH_2-piridin-4-ilo$, $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-piridin-3-ilo)$, $-CH(Me)N(Me)(i-Bu)$, $-CH(Me)N(Me)Bn$, $-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3,4-diCl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)CH_2CH_2Ph$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-3-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-4-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-furan-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-tien-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Me-tien-2-ilo)$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Cl-tien-2-ilo)$, $-CH(Me)N(Et)Bn$, $-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)$, $-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CN$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CH_2OH$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CO_2Me$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CONMe_2$, $-CH(Me)N(Bn)CH_2CON(Me)(Bn)$, $-CH(Me)-isoindolin-2-ilo$, $-CH(Me)-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo)$, $-CH(Me)(4-Bn-piperazin-1-ilo)$, $-C(CF_3)_2OH$, $-COMe$, CO_2Et , $-CH_2CO_2Me$, $-C(Me)_2CO_2Me$, $-O(CH_2)_5CO_2Et$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, Ph, 2- CH_2OH -Ph, 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 3- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 4- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3- NMe_2 -benzoxi, 4- CO_2Me -benzoxi, 3- CF_3 -benzoxi, 3- OCF_3 -benzoxi, 4- OCF_3 -benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4- CO_2Et -ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahydrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3- CO_2Et -5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4- CO_2Et -5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5- CO_2Et -3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1- $CO_2(t-Bu)$ -piperidin-4-il)metoxi, (1- CO_2Bn -piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, $-OP(O)(OEt)_2$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con el grupo seleccionado de: $-CO_2Me$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OMe$;

alternativamente, $R^1 + R^2$, $R^2 + R^3$, $R^3 + R^4$, $R^4 + R^5$, $R^{1a} + R^{2a}$, $R^{2a} + R^{3a}$, $R^{3a} + R^{4a}$, $R^{4a} + R^{5a}$, $R^{1b} + R^{2b}$, $R^{1c} + R^{3c}$, $R^{2c} + R^{3c}$, $R^{2d} + R^{3d}$, $R^{3c} + R^{4c}$ o $R^{4c} + R^{5c}$ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-1 grupo carbonilo y 0-3 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b ;

R^6 es $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o $-(CH_2)_n$ -piridilo sustituido con 0-3 R^{6a} ;

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, CN, $-C(Me)_2CN$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , OH, SMe, $S(i-Pr)$, $-C(Me)_2OMe$, $-C(Me)_2OEt$, $-C(Me)_2OPr$, $-CHMeO(CH_2)_2OMe$, $-C(Me)_2OBu$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2OMe$, $-C(Me)_2O(OMe)CH_2OMe$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2N(i-Bu)_2$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(i-Bu)$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(O)(i-Bu)$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(furan-2-ilmetilo)$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(piridin-2-ilo)$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(O)_2(piridin-2-ilo)$, $-C(Me)_2CH_2OSi(Me)_2(t-Bu)$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2Si(Me)_2(t-Bu)$, $-C(Et)_2OH$, $-C(Pr)_2OH$, $-C(CH_2CH=CH_2)_2OH$, $-C(CH_2CH=CH_2)_2OMe$, $-C(Et)_2OMe$, $-C(Et)_2OEt$, $-C(Et)_2OPr$, COMe, CPh, CO_2Me , CO_2Et , $-NH(i-Bu)$, $-CH=CHCO_2(t-Bu)$, $-OCH_2CO_2(t-$

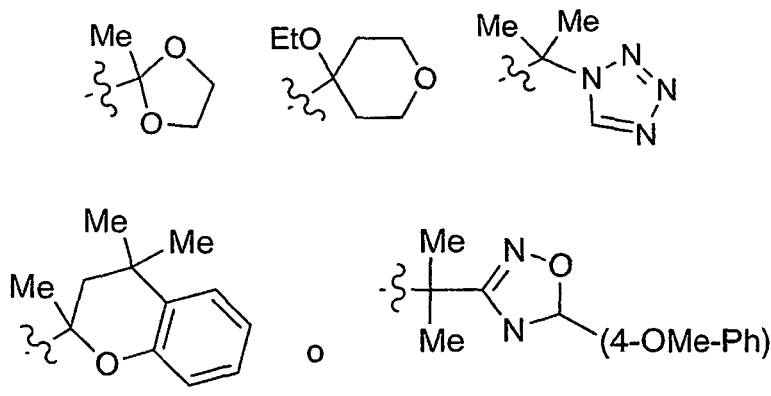
Bu), CF₃, OCF₃, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, Ph, Bn, naftilo, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo, 1-*i*-Bu-piperidin-4-ilo, 1-neopentil-piperidin-4-ilo, 1-COPh-piperidin-4-ilo, -SiMe₃,

5

10

15

20



25

alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

30

R⁷, R^{7a} y R^{7c} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H;

35

R⁸, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{8e} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, Br, CN o CF₃;

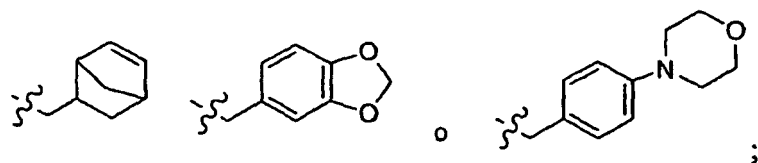
R⁹, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} y R^{9e} son, independientemente en cada aparición, H o Me;

R¹⁰ y R^{10a} son, independientemente en cada aparición, H o Me;

40

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, OMe, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Obencilo, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂fenilo, -S(O)₂bencilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, -CH₂CH(Me)Ph, 1H-pirrol-2-ilmetilo, 1-Me-pirrol-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, 2-F-Bn, 2-OH-Bn, 2-CN-Bn, 3-CN-Bn, 4-CN-Bn, 4-OMe-Bn, 4-CO₂Me-Bn,

45



50

Y es O, S o NH;

R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o bencilo;

55

n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2.

60

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que:

R¹, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl o OH;

65

R², R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} y R^{2d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, OBu, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₂O(*i*-Pr), -O(CH₂)₂CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂NMe₂, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH(Et)CH₂OMe, -OCH(Me)CH₂O(*t*-Bu), NO₂, CF₃, OCF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-

CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil) metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-2-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o -OCH(Et)(piridin-4-ilo);

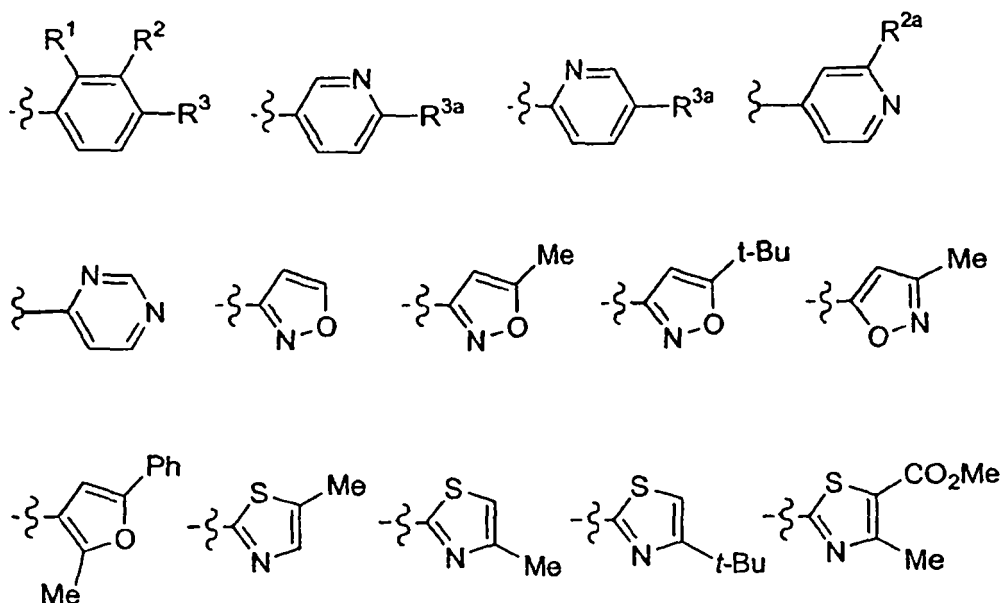
R³, R^{3a}, R^{3c} y R^{4c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCHF₂, OCF₃, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₃NMe₂, -O(CH₂)₄NMe₂, -OCH(Et)CH₂OMe, CN, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), -C(Me)₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, Ph, 2-CH₂OH-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 3-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Me)₂-Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con el grupo seleccionado de -CO₂Me, -CH₂OH y -CH₂OMe; y

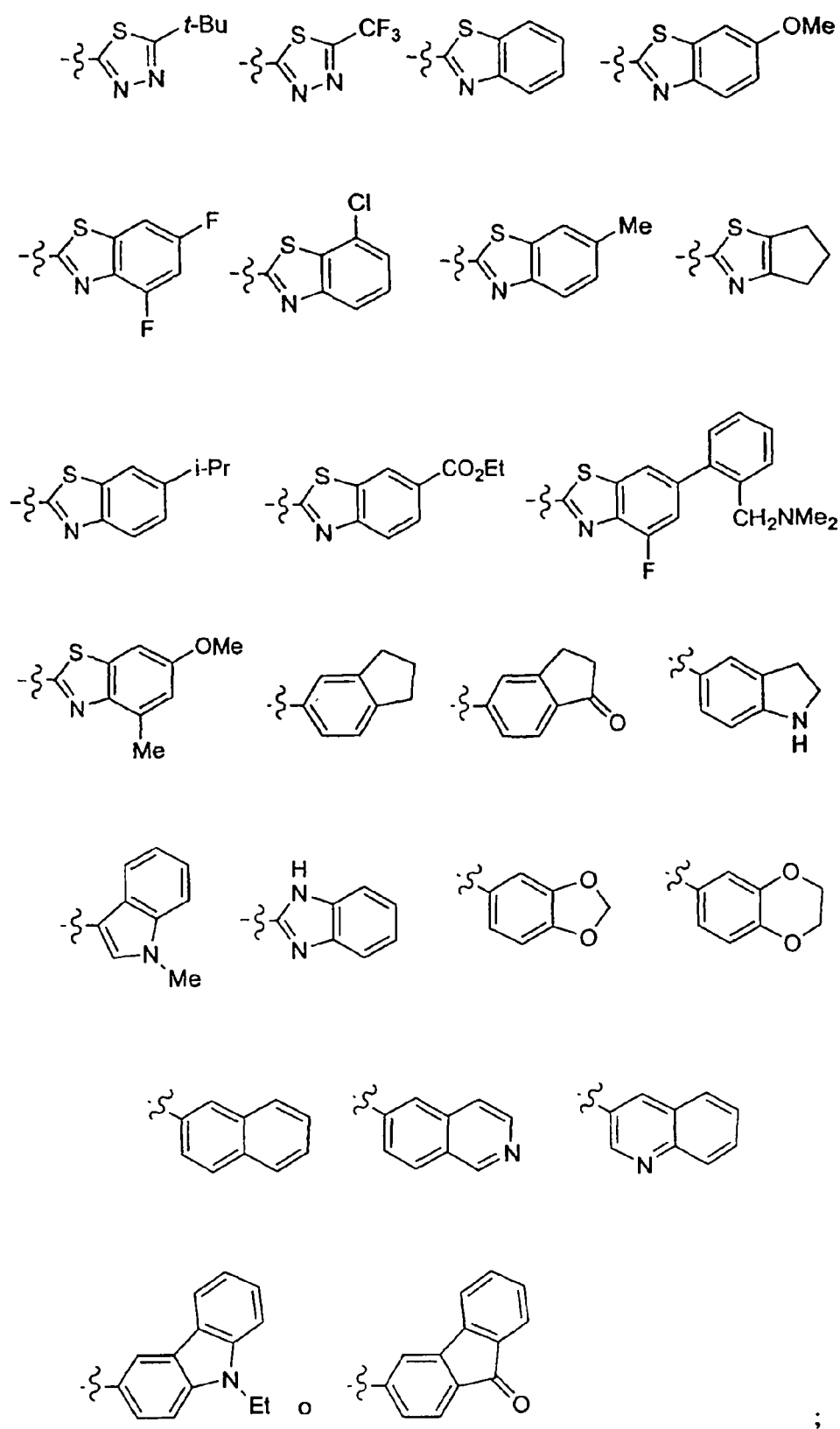
R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R^{5c} y R^{5d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Me o OMe;

alternativamente, R¹ + R², R² + R³, R³ + R⁴, R⁴ + R⁵, R^{1a} + R^{2a}, R^{2a} + R^{3a}, R^{3a} + R^{4a}, R^{4a} + R^{5a}, R^{1b} + R^{2b}, R^{1c} + R^{3c}, R^{2c} + R^{3c}, R^{2d} + R^{3d}, R^{3c} + R^{4c} o R^{4c} + R^{5c} se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 grupo carbonilo y 0-3 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b.

13. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que:

el anillo A es





R¹ es H o F;

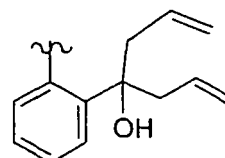
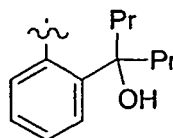
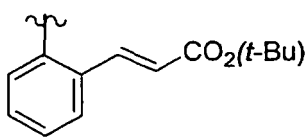
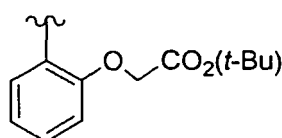
R² es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₂O(*i*-Pr),
 -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂NMe₂, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH(Et)
 5 CH₂OMe, -OCH(Me)CH₂O(*t*-Bu), NO₂, CF₃, OCF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexo-
 xi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-
 Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-
 CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-
 10 il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-2-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)
 metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-
 oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi,
 (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o -OCH(Et)(piridin-4-ilo);

R^{2a} es F, Cl, Br, Me o *t*-Bu;

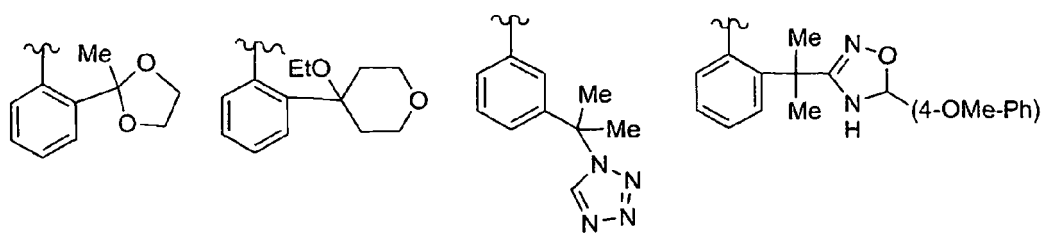
R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*Bu*, O-*t*-Bu, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi,
 -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCHF₂, OCF₃, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₃NMe₂; -O(CH₂)₄NMe₂, -OCH(Et)CH₂OMe,
 CN, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH(Me)NHCH(Me)Ph,
 -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH
 20 (Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilme-
 tilo), -C(Me)₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et,
 -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, Ph, 2-CH₂OH-Ph, 2-CH₂
 N(Me)₂-Ph, 3-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Me)₂-Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-ben-
 25 zoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-
 benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclo-
 hexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi,
 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)meto-
 xi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo,
 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)
 30 metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-pi-
 peridin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-
 piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi,
 (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)
 35 metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolini-
 lo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 1-
 CH₂OH-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo,
 ciclohexilo, 1-CO₂Me-ciclohexilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo o -OP(O)(OEt)₂;

R^{3a} es Me, Cl, CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi;

R⁶ es 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 2-Et-Ph, 3-Et-Ph, 2-Pr-Ph, 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 2-*i*-Bu-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 3-*t*-Bu-Ph, 2-vinil-
 Ph, 2-isopropenil-Ph, 3-isopropenil-Ph, 3-Br-Ph, 2-I-Ph, 2-SMe-Ph, 2-S(*i*-Pr)-Ph, 2-C(Me)₂CN-Ph, 2-CF₃-Ph, 3-CF₃-
 Ph, 2-OCF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 3-Ph-Ph, 2-Bn-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 3-SiMe₃-Ph, 2-C(Me)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂OEt-Ph, 2-C
 45 (Me)₂OPr-Ph, 2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OH-Ph, 2-C(Et)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂
 OEt-Ph, 2-C(Et)₂OPr-Ph, 3-COPh-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 3-CO₂Et-Ph, 2-NH(*i*-Bu)-Ph, 2-ciclopropil-Ph, 2-ciclopentil-Ph,
 2,3-dimetoxi-Ph, 2,3-diCl-Ph, 2,6-diMe-Ph, 2-Me-5-F-Ph, 2-*i*-Pr-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-4-Me-Ph, 2-*t*-Bu-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-
 6-CN-Ph, 2-F-3-CF₃-Ph, 2-F-5-CF₃-Ph, 2-Cl-5-CF₃-Ph, 2-COMe-3-F-Ph, 2-CO₂Me-3-F-Ph, 2-CF₃-Bn, 1-naftilo,

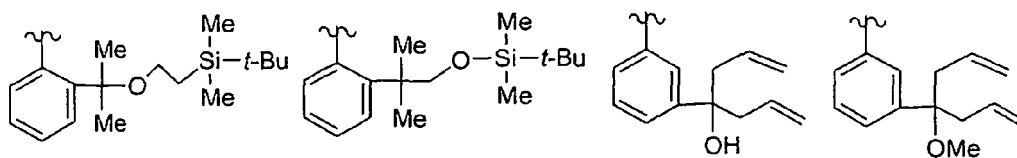


5



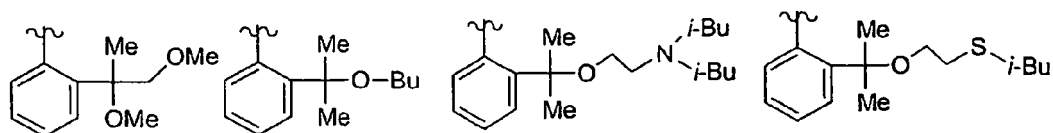
10

15

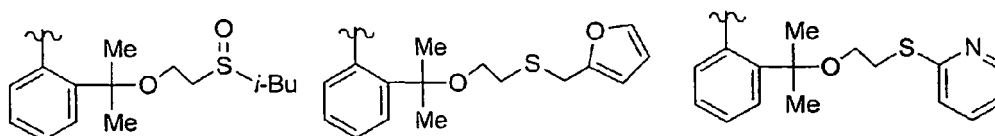


20

25

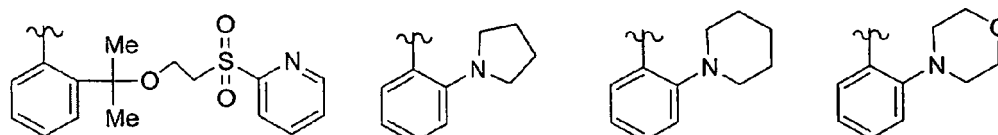


30



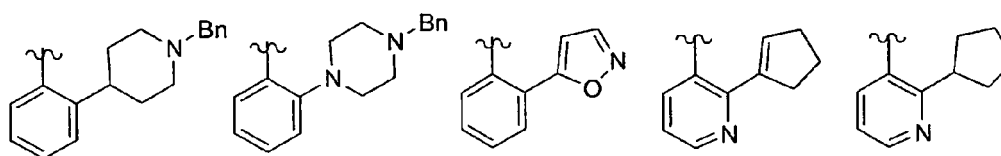
35

40

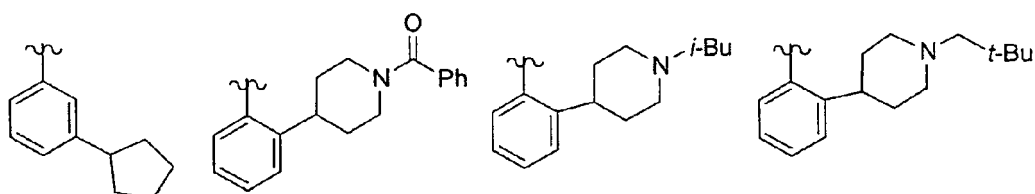


45

50

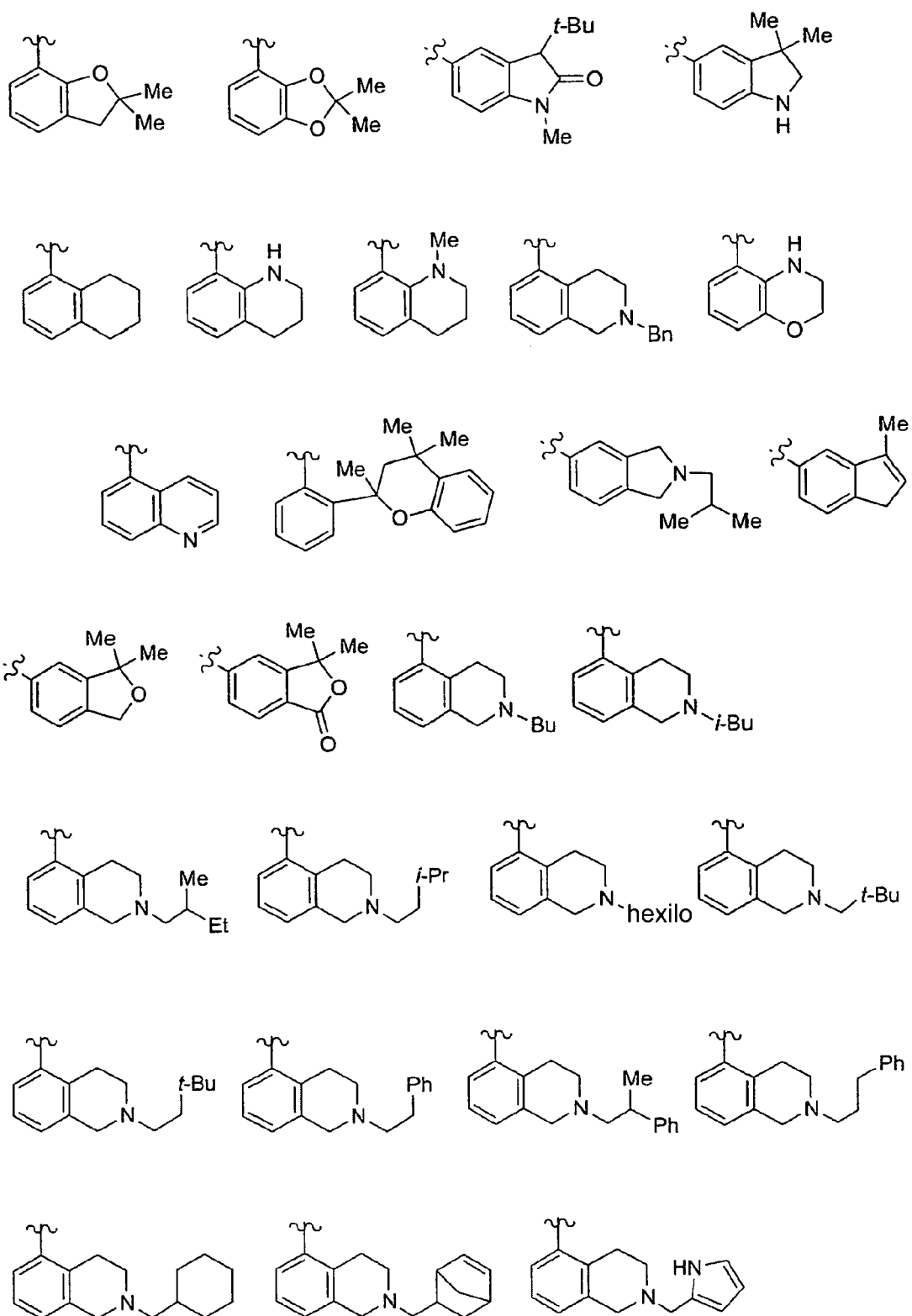


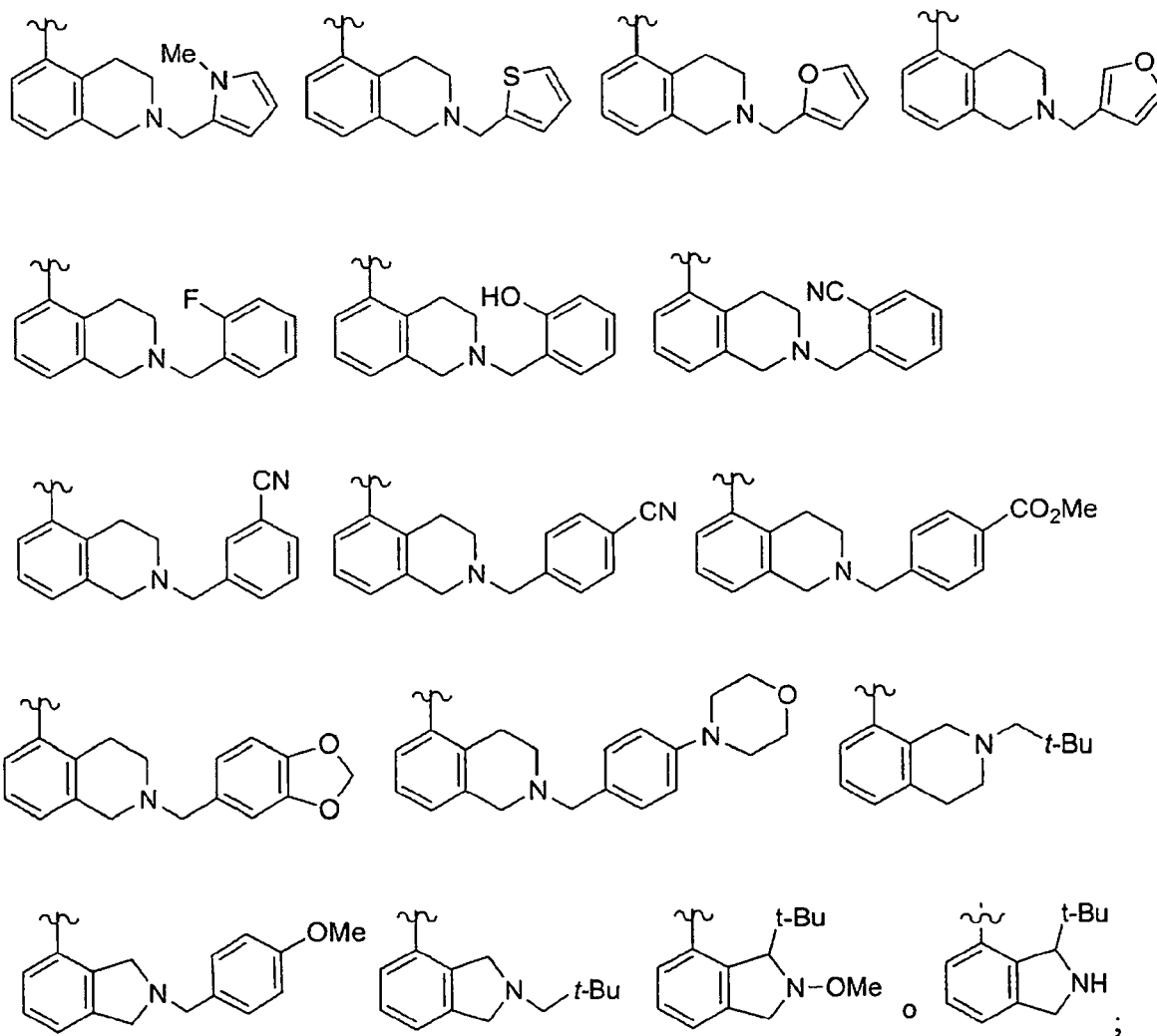
55



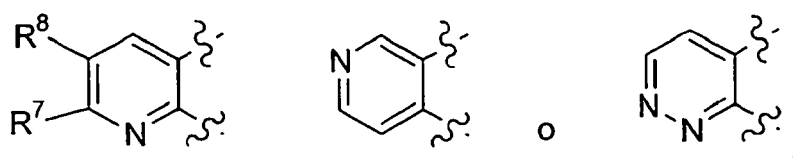
60

65





el anillo B es



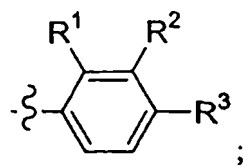
R^7 es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H;

R^8 es H, Me, Cl, Br, CN o CF₃; y

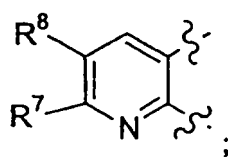
Y es O, S o NH.

14. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que:

el anillo A es



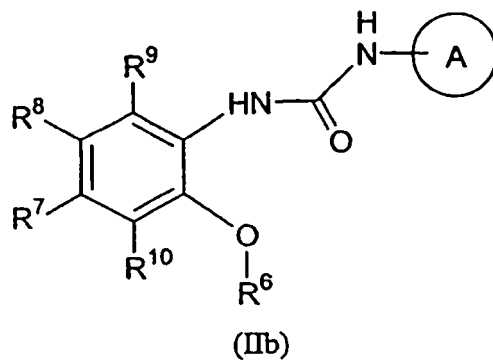
el anillo B es



y

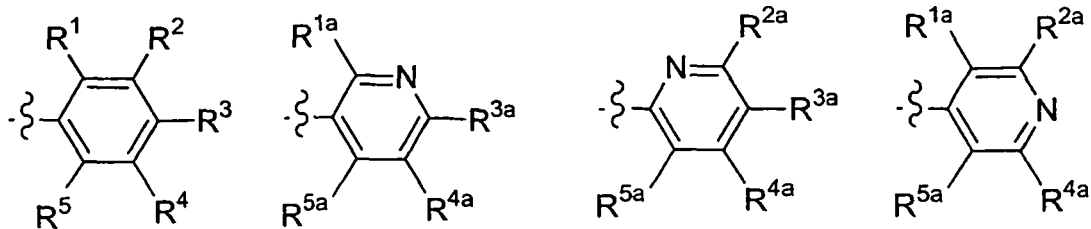
Y es O.

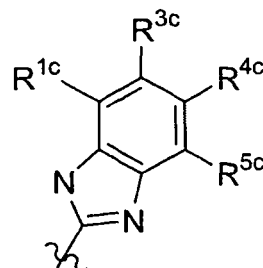
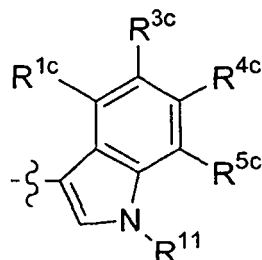
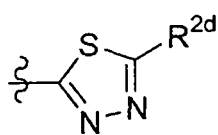
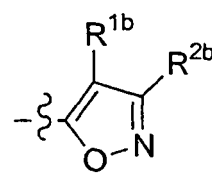
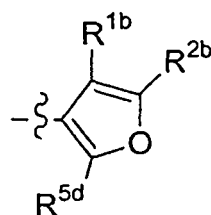
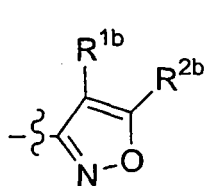
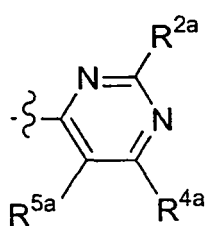
15. Un compuesto de fórmula (IIb):



o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de las mismas, en la que:

el anillo A es





;

R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl o OH;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{3d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_2O(i\text{-}Pr)$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, $-OCH(Me)CH_2O(t\text{-}Bu)$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-2-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o $-OCH(Et)(piridin-4\text{-}ilo)$;

R^3 , R^{3a} , R^{3c} y R^{4c} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, $-OCH(Me)CH_2O\text{-}t\text{-}Bu$, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-O(CH_2)_2OMe$, $-O(CH_2)_3NMe_2$, $-O(CH_2)_4NMe_2$, $-OCH(Et)CH_2OMe$, CN, NH₂, NMe₂, $-CH_2NMe_2$, NEt₂, $-NHPh$, $-N(Me)Ph$, $-NH(4\text{-}OMe\text{-}Ph)$, $-NH(2\text{-}CF_3\text{-}Ph)$, $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$, $-CH(Me)N(Me)(3\text{-}CF_3\text{-}Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(furan\text{-}2\text{-}ilmetilo)$, $-CH(Me)N(Me)(tien\text{-}2\text{-}ilmetilo)$, $-CH(Me)OH$, $-CH(Me)O(i\text{-}Pr)$, $-CH(Me)O(i\text{-}Bu)$, $-CH(Me)O(3\text{-}CF_3\text{-}Bn)$, $-CH(Me)O(4\text{-}CF_3\text{-}Bn)$, $-CH(Me)O(1\text{-}Bn\text{-}pirrolidin\text{-}3\text{-}ilmetilo)$, $-C(CF_3)_2OH$, $-COMe$, CO_2Et , $-CH_2CO_2Me$, $-C(Me)_2CO_2Me$, $-O(CH_2)_3CO_2Et$, $-O(CH_2)_8CO_2Me$, $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, Ph, 2- CH_2OH -Ph, 2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 3- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 4- $CH_2N(Me)_2$ -Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, $-OP(O)(OEt)_2$, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con el grupo seleccionado de: $-CO_2Me$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OMe$; y

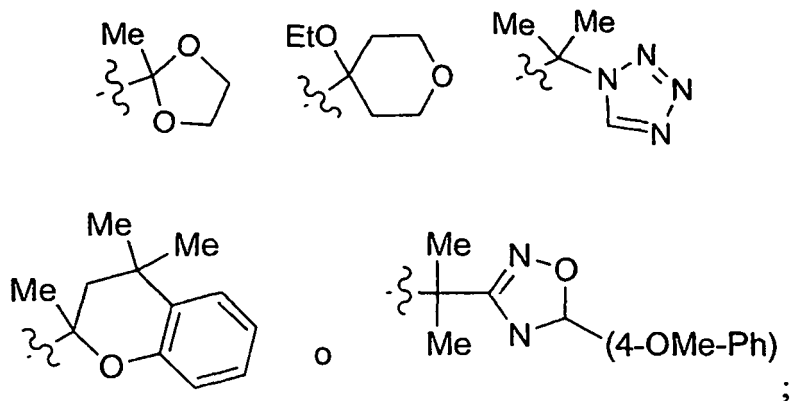
R^4 , R^{4a} , R^5 , R^{5a} , R^{5c} y R^{5d} son, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Me o OMe;

alternativamente, $R^1 + R^2$, $R^2 + R^3$, $R^3 + R^4$, $R^4 + R^5$, $R^{1a} + R^{2a}$, $R^{2a} + R^{3a}$, $R^{3a} + R^{4a}$, $R^{4a} + R^{5a}$, $R^{1b} + R^{2b}$, $R^{1c} + R^{3c}$, $R^{2c} + R^{3c}$, $R^{2d} + R^{3d}$, $R^{3c} + R^{4c}$ o $R^{4c} + R^{5c}$ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros de anillo que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 grupo carbonilo y 0-3 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

ES 2 340 179 T3

R⁶ es -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-3 R^{6a} o -(CH₂)_n-piridilo sustituido con 0-3 R^{6a};

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, OH, SMe, S(*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -C(Me)₂OPr, -CHMeO(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂OBu, -C(Me)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Me)(OMe)CH₂OMe, -C(Me)₂O(CH₂)₂N(*i*-Bu)₂, -C(Me)₂O(CH₂)₂S(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(furan-2-ilmetilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(piridin-2-ilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(piridin-2-ilo), -C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(*t*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(*t*-Bu), -C(Et)₂OH, -C(Pr)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, -C(Et)₂OPr, COMe, COPh, CO₂Me, CO₂Et, -NH(*i*-Bu), -CH=CHCO₂(*t*-Bu), -OCH₂CO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, Ph, Bn, naftilo, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo, 1-*i*-Bu-piperidin-4-ilo, 1-neopentil-piperidin-4-ilo, 1-COPh-piperidin-4-ilo, -SiMe₃,



alternativamente, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces de anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

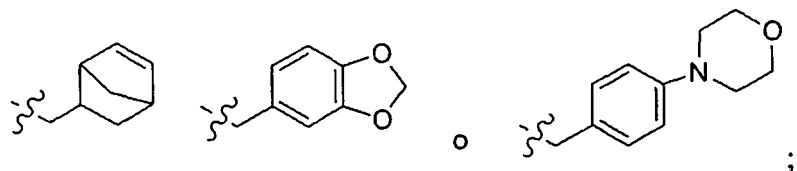
R⁷ es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H;

R⁸ es H, Me, Cl, Br o CN;

R⁹ es H o Me;

R¹⁰ es H o Me;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, OMe, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Obencilo, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂fenilo, -S(O)₂bencilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, -CH₂CH(Me)Ph, 1H-pirrol-2-ilmetilo, 1-Me-pirrol-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, 2-F-Bn, 2-OH-Bn, 2-CN-Bn, 3-CN-Bn, 4-CN-Bn, 4-OMe-Bn, 4-CO₂Me-Bn,



R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o bencilo;

n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

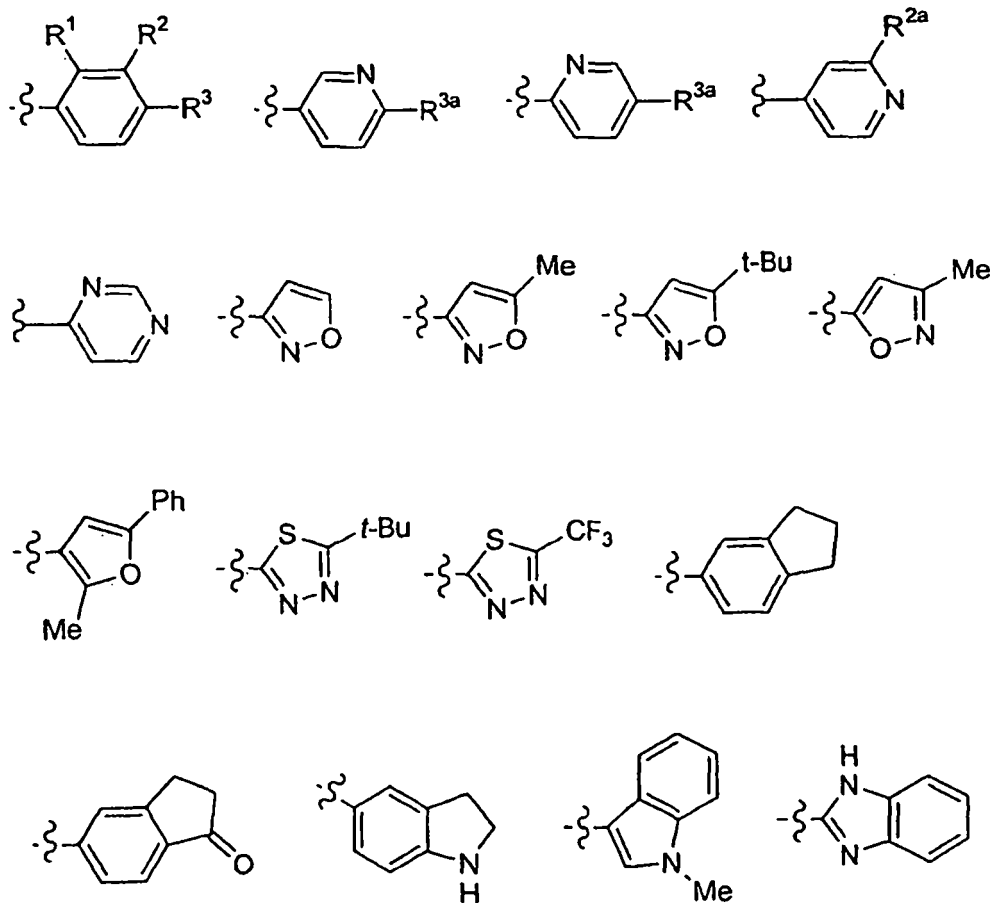
p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2;

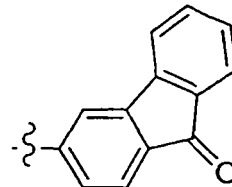
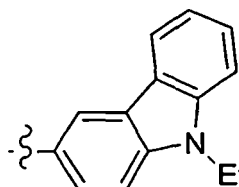
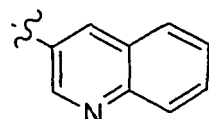
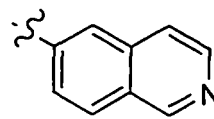
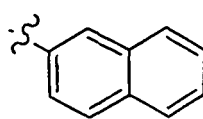
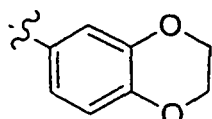
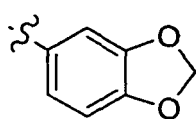
a condición de que:

- (i) cuando R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sean H, R^6 sea Ph, entonces el anillo A es distinto de Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Me-Ph, 4-OMe-Ph, 4-OBn-Ph, 2,4-diCl-Ph o 3,4-diOMe-Ph;
- (ii) cuando R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sean H, R^6 sea 4-Cl-Ph, entonces el anillo A es distinto de Ph o 4-Cl-Ph;
- (iii) cuando R^7 , R^9 y R^{10} sean H, R^8 sea Cl, R^6 sea Ph, entonces el anillo A es distinto de 4-CO₂Et-Ph;
- (iv) cuando R^7 , R^9 y R^{10} sean H, R^8 sea F o Cl, R^6 sea 4-F-Ph, entonces el anillo A es distinto de 4-Cl-Ph;
- (v) cuando R^7 , R^9 y R^{10} sean H, R^8 sea F, Cl o Br, R^6 sea 4-F-Ph, 4-Cl-Ph o 4-Br-Ph, entonces el anillo A es distinto de 3-Cl-Ph, 2,4-diCl-Ph o 3,4-diCl-Ph; o
- (vi) cuando R^7 y R^8 sean Cl, R^9 y R^{10} sean H, R^6 sea 4-Cl-Ph; entonces el anillo A es distinto de 3,4-diCl-Ph.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que:

el anillo A es





;

R¹ es H o F;

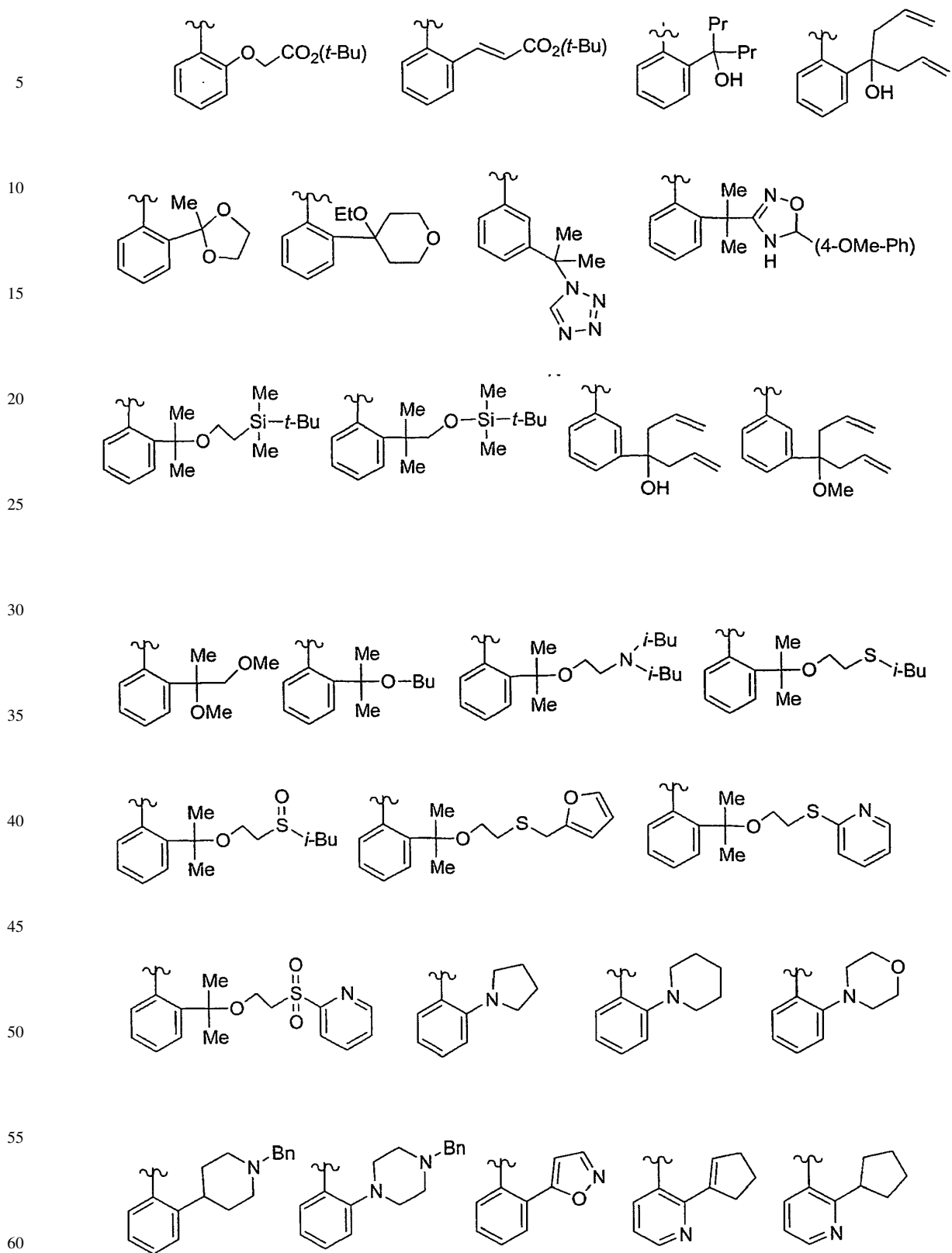
R² es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, OMe, O*Bu*, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₂O(*i*-Pr), -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂NMe₂, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH(Et)CH₂OMe, -OCH(Me)CH₂O(*t*-Bu), NO₂, CF₃, OCF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, fenilo, fenoxi, benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 2-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-NHCOMe-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, (2-naftil)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-2-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-2-il)etoxi, (piridin-4-il)etoxi o -OCH(Et)(piridin-4-ilo);

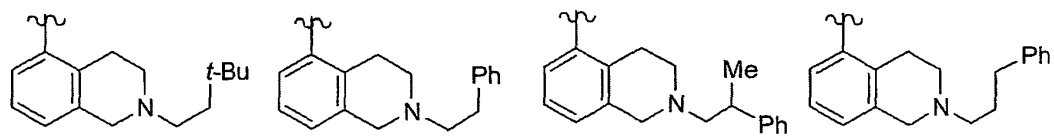
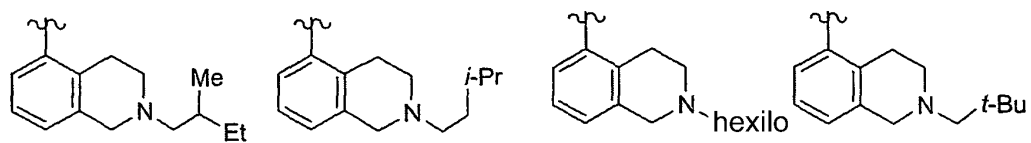
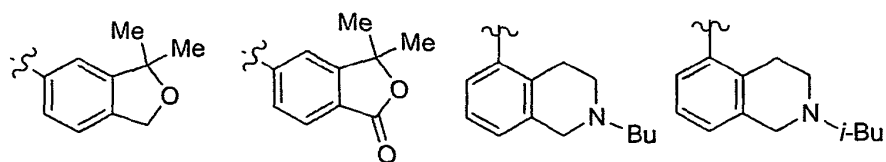
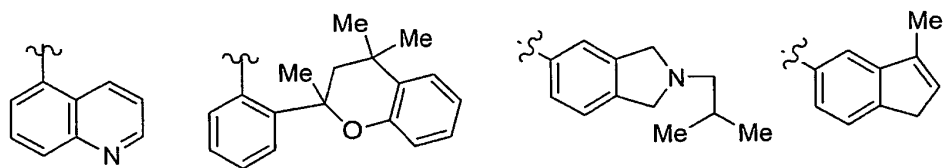
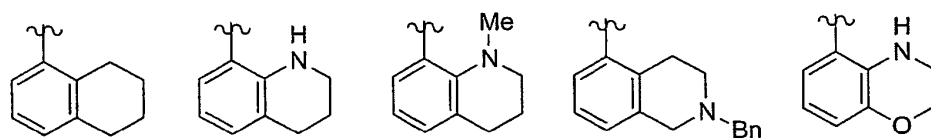
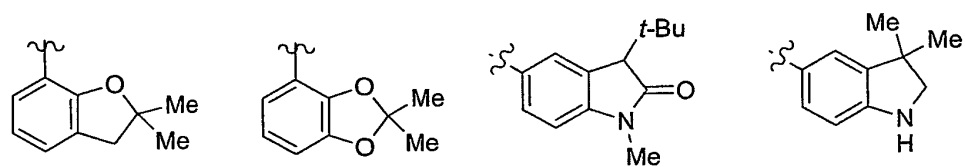
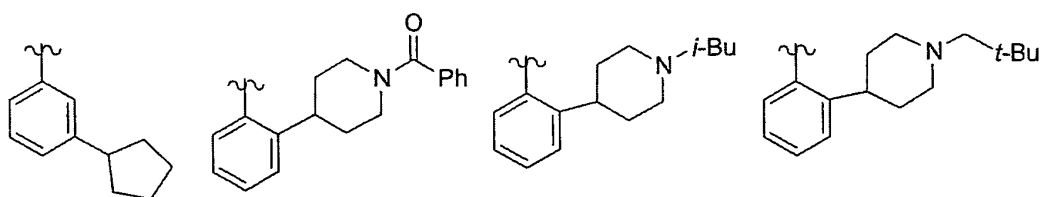
R^{2a} es F, Cl, Br, Me o *t*-Bu;

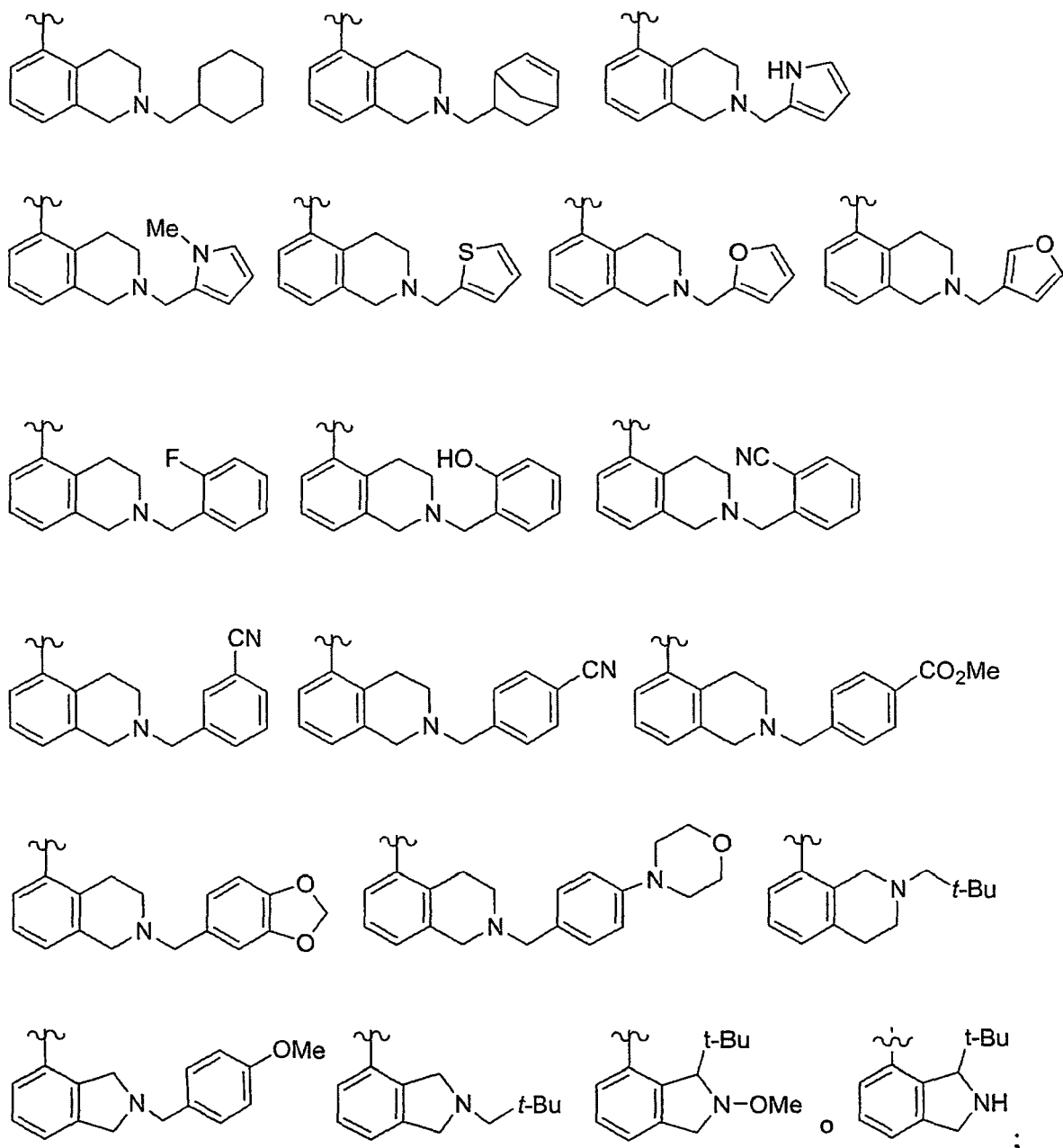
R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*Bu*, O-*t*-Bu, pentoxi, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCHF₂, OCF₃, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)₃NMe₂, -O(CH₂)₄NMe₂, -OCH(Et)CH₂OMe, CN, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), -C(Me)₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, Ph, 2-CH₂OH-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 3-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Me)₂-Ph, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-Ph, fenoxi, Bn, benzoxi, 4-Cl-benzoxi, 2-OMe-benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-OMe-benzoxi, 3-CN-benzoxi, 4-CN-benzoxi, 3-NMe₂-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 3-CF₃-benzoxi, 3-OCF₃-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 4-Ph-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, (2-naftil)metoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (furan-2-il)metoxi, (furan-3-il)metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)metoxi, (tien-3-il)metoxi, tiazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 4-CO₂Et-5-Me-1H-pirazol-1-ilo, 5-CO₂Et-3-Me-1H-pirazol-1-ilo, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 2-(1H-pirrol-1-il)-etoxi, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperazin-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, (1-(*i*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidin-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidin-4-il)metoxi, (1-fenetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((piridin-4-il)metil)-piperidin-4-il)metoxi, (1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi, N-morfolinilo, (piridin-2-il)metoxi, (piridin-3-il)metoxi, (piridin-4-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 1-CH₂OH-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo, ciclohexilo, 1-CO₂Me-ciclohexilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo o -OP(O)(OEt)₂;

R^{3a} es Me, Cl, CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi;

R⁶ es 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 2-Et-Ph, 3-Et-Ph, 2-Pr-Ph, 2-*i*-Pr-Ph, 3-*i*-Pr-Ph, 2-*i*-Bu-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 3-*t*-Bu-Ph, 2-vinil-Ph, 2-isopropenil-Ph, 3-isopropenil-Ph, 3-Br-Ph, 2-I-Ph, 2-SMe-Ph, 2-S(*i*-Pr)-Ph, 2-C(Me)₂CN-Ph, 2-CF₃-Ph, 3-CF₃-Ph, 2-OCF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 3-Ph-Ph, 2-Bn-Ph, 2-SiMe₃-Ph, 3-SiMe₃-Ph, 2-C(Me)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂OEt-Ph, 2-C(Me)₂OPr-Ph, 2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OH-Ph, 2-C(Et)₂OMe-Ph, 2-C(Et)₂OEt-Ph, 2-C(Et)₂OPr-Ph, 3-COPh-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 3-CO₂Et-Ph, 2-NH(*i*-Bu)-Ph, 2-ciclopropil-Ph, 2-ciclopentil-Ph, 2,3-dimetoxi-Ph, 2,3-diCl-Ph, 2,6-diMe-Ph, 2-Me-5-F-Ph, 2-*i*-Pr-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-4-Me-Ph, 2-*t*-Bu-5-Me-Ph, 2-*t*-Bu-6-CN-Ph, 2-F-3-CF₃-Ph, 2-F-5-CF₃-Ph, 2-Cl-5-CF₃-Ph, 2-COME-3-F-Ph, 2-CO₂Me-3-F-Ph, 2-CF₃-Bn, 1-naftilo,



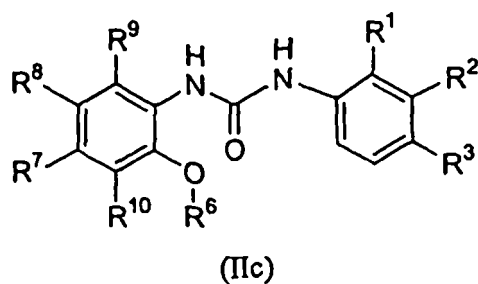




R^7 es H, Me, Cl, Br, CN, OH, OMe, SMe, NHMe, NMe₂, CO₂Me, imidazol-1-ilo o -CH₂NH(CO)H; y

R^8 es H, Me, Cl, Br o CN.

17. Un compuesto de fórmula (IIc):



o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos del mismo, en la que:

ES 2 340 179 T3

R¹ es H o F;

R² es H o F;

5 R³ es H, Me, *t*-Bu, F, OCF₃ o O-*t*-Bu;

R⁶ es 2-*t*-Bu-Ph, 3-CF₃-Ph, 3-I-Ph, 3-CH₂OMe-Ph, 2-Me-5-F-Ph, Bn, 4-*t*-Bu-Bn, 4-Br-Bn, 4-OCF₃-Bn, -CH(Me)Ph o -CH(CO₂Me)Ph;

10 R⁷ es H o CN;

R⁸ es H, CN, CO₂Me;

R⁹ es H; y

15 R¹⁰ es H, Me, NH₂ o -CH₂OMe.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 15 ó 17 que se selecciona del grupo:

20 1-(4-*tert*-butilfenil)-3-(2-(3-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;

1-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;

25 1-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-ciclohexilfenil)urea;

1-(4-*tert*-butoxifenil)-3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;

1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

30 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[2-(3-etil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-[2-(bifenil-3-iloxi)-piridin-3-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

35 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[2-(2-isopropil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

40 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-naftalen-2-il-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

45 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-bifenil-4-il-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-(4-*tert*-butil-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

50 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-(4-bencil-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

55 1-bifenil-4-il-3-[2-(2-isopropil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-[2-(2-isopropil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-(4-*tert*-b-util-fenil)-3-[2-(2-isopropil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

60 1-bifenil-4-il-3-[2-(2-*tert*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

1-[2-(2-*tert*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-*tert*-butil-fenil)-urea;

65 1-[2-(2-*tert*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-*p*-tolil-urea;

1-[2-(3-*tert*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-*tert*-butil-fenil)-urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
 5 1-[2-(2-*terc*-butil-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-3-*p*-tolil-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
 10 1-[2-(2-propil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
 15 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-fenoxi-fenil)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-isopropoxi-fenil)-urea;
 1-[2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;
 20 1-(4-dimetilamino-fenil)-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 25 1-(4-*terc*-butoxi-fenil)-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-isoquinolin-7-il-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-fenilamino-fenil)-urea;
 30 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(9-etil-9*H*-carbazol-3-il)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-dietilamino-fenil)-urea;
 35 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-urea;
 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 2-(4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenil)acetato de metilo;
 40 2-(4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenil)-2-metilpropanoato de metilo;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 45 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-*terc*-butilfenilamino)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-3-il)urea;
 50 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(fenilamino)piridin-3-il)urea;
 1-(5-*terc*-butilisoxazol-3-il)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 55 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 1-(3-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-(2'-*N,N*-dimetilaminometilfenil))urea;
 60 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-4-morfolinofenil)urea;
 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloropiridin-3-il)urea;
 65 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cianopiridin-3-il)urea;
 1-[2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(metiltio)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(metilamino)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 5 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-metilpiridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cloropiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 10 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cianopiridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-[2-(2-*terc*-Butil-fenoxi)-6-cloro-piridin-3-il]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 1-[6-bromo-2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;
- 15 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-6-metilamino-piridin-3-il]-3-*p*-tolil-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-6-ciano-piridin-3-il]-3-(4-dimetilaminofenil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-6-ciano-piridin-3-il]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 20 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-6-ciano-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-6-metilsulfanil-piridin-3-il]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 25 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-5-metil-piridin-3-il]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 1-(4-*terc*-butoxi-fenil)-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-5-metil-piridin-3-il]-urea;
- 1-(4-*terc*-butoxi-fenil)-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-6-metoxi-piridin-3-il]-urea;
- 30 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-5-cloro-piridin-3-il]-3-*p*-tolil-urea;
- 1-(2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 35 1-(2-(2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(4-dimetilamino-fenil)-3-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloxi)-piridin-3-il]-urea;
- 40 1-(4-*terc*-butoxi-fenil)-3-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(4-*terc*-butoxi-fenil)-3-[2-(2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-4-iloxi)-piridin-3-il]-urea;
- 45 1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-4-iloxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenilamino)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 50 1-(4-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(4-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 55 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(2-ciclohexil-etoxi)-fenil]-urea;
- 60 1-[4-(2-*terc*-butoxi-1-metil-etoxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-urea;
- 65 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(4-trifluorometoxibenciloxi)-fenil]-urea;
- 1-[4-(1-bencil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-propoxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(3-metil-butoxi)-fenil]-urea;
- 5 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(3-metil-ciclopentiloxi)-fenil]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-urea;
- 10 éster metílico de ácido 1-(4-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- éster metílico de ácido 1-(4-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- éster metílico de ácido 1-(4-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
- 15 éster metílico de ácido 1-(4-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenil)-ciclohexanocarboxílico;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(1-metoximetil-ciclopropil)-fenil]-urea;
- 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-timetilsilanil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 20 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trimetilsilanil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(2-trimetilsilanil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 25 1-[2-(2-ciclopentil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-urea;
- 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 30 1-[4-(1-bencil-piperidin-4-ilmetoxi)-2-fluoro-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-2-fluoro-fenil]-urea;
- 35 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-urea;
- 40 1-(3-bromo-4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-etoxi-2-fluoro-fenil)-urea;
- 45 1-[2-(2-bencil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-urea;
- éster etílico de ácido 2-(4-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico;
- 50 co;
- 5-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)-2-(trifluorometoxi)benzoato;
- 1-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 55 1-(4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(3'-dimetilaminometil-3-fluoro-bifenil-4-il)-urea;
- 60 1-(2-(2-(piperidin-1-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4'-dimetilaminometil-3-fluoro-bifenil-4-il)-urea;
- 65 1-(2-(2-(isopropiltio)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-yodofenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(3-fluoro-2'-hidroximetil-bifenil-4-il)-urea;
- 1-(2-(2-metoxifenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 5 1-(2-(3-benzoilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butil-6-cianofenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(4-hidroxiheptan-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometoxi)-fenil)urea;
- 10 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(indolin-5-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)urea;
- 15 1-(2-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea;
- 1-(2-(2-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 20 dietilfosfato de 4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)-3-fluorofenilo;
- 1-(2-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 25 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-fenil)urea;
- 1-(2-(5-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(4-aminofenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 30 1-(2-(2-(2-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluoro-
metoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-morfolinofenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[3-fluoro-2'-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-urea;
- 40 1-(2-(2,3-dimetoxifenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea;
- 45 1-[2-(2-*terc*-Butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2'-dimetilaminometil-bifenil-3-il)-urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-hidroxietil)fenil)urea;
- 50 1-(2-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(3-etoxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(2-metoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea;
- 55 1-(2-(2-(3-metoxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea;
- 1-(2-(2-(2-propoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea;
- 60 1-(2-(3-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)propan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(1-(2-metoxietoxi)etil)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 65 1-(2-(2-(2-cianopropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(2-vinilfenoxi)piridin-3-il)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(2-(2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-ciclopropilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 5 (E)-3-(2-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)fenil)acrilato de *terc*-butilo;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(metil(fenil)amino)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(ciclohexiloxi)plienil)urea;
- 10 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)-fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(4-metilciclohexiloxi)fenil)urea;
- 15 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(ciclohexilmetoxi)fenil)urea;
- 6-(4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenoxi)hexanoato de etilo;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(isopentiloxi)fenil)urea;
- 20 éster metílico de ácido 9-(4-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenoxi)-nonanoico;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)urea;
- 25 4-((4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenoxi)metil)benzoato de metilo;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-((1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)urea;
- 4-(4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 30 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(4-metilciclohexiloxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)urea;
- 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)urea;
- 1-(4-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 40 (S)-1-(4-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 4-((4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)-3-fluorofenoxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 45 4-((4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-iloxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)urea;
- 50 1-(4-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilplienoxi)piridin-3-il)urea;
- 4-((3-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenoxi)metil)benzoato de metilo;
- 55 (S)-1-(4-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-((4-bencilmorfolin-2-il)metoxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- éster metílico de ácido 9-(3-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenoxi)-nonanoico;
- 60 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)urea;
- 1-(4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 65 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)urea;
- 1-(4-((1-bencilpirrolidin-3-il)metoxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;

ES 2 340 179 T3

(*R*)-1-(3-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(3-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etoxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 5 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-((1-fenetilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)urea;
 1-[3-(1-bencil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 10 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(1-fenil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-urea;
 1-[3-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-[3-(4-bencil-morfolin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 15 1-[3-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-[3-((*S*)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea;
 20 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-{2-fluoro-4-[1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-urea;
 éster 2-(3-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenoxi)-etílico de ácido acético;
 25 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea;
 1-[3-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-[3-(2-butyl-1*H*-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 30 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-{1-[metil-(3-trifluorometilbencil)-amino]-etil}-fenil)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-{4-[1-(metil-tiofen-2-ilmetil-amino)-etil]-fenil}-urea;
 35 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-fluoro-4-(1-isobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[4-(1-isobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4,6-difluoro-benzotiazol-2-il)-urea;
 40 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(6-isopropil-benzotiazol-2-il)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(6-metil-benzotiazol-2-il)-urea;
 45 éster etílico de ácido 2-{3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-benzotiazol-6-carboxílico;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-cloro-benzotiazol-2-il)-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(6-metoxi-4-metil-benzotiazol-2-il)-urea;
 50 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[6-(2-dimetilaminometil-fenil)-4-fluoro-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2-metil-5-fenil-furan-3-il)-urea;
 55 1-[5-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 60 1-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 65 1-[2-(3-*terc*-butyl-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-[2-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-5-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridazin-4-il]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2,4-dicloro-fenil)-tiourea;
- 10 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-tiourea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(3-*terc*-butil-fenil)-tiourea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-*p*-tolil-tiourea;
- 15 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-tiourea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(2,4-dimetil-fenil)-tiourea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-urea;
- 20 1-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea’
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-urea;
- 25 1-[2-(3,4-bis-benciloxi-fenil)-etil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-urea;
- 1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 30 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-urea;
- 35 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-((*S*)-2-fenil-propil)-urea;
- 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxoetil]-urea
- 40 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(3-cloro-4-metoxi-bencil)-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(1-fenil-ciclohexilmetil)-urea;
- 45 1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-3-metil-fenil]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 1-[2-(3-yodo-fenoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 50 1-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-amino-2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-fenil]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 55 1-[2-(1-fenil-etoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 1-(2-benciloxi-fenil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 60 1-[2-(3-metoximetil-fenoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- éster etílico de ácido fenil-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenoxi}-acético;
- 65 1-[2-(4-*terc*-butil-benciloxi)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(4-bromo-benciloxi)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-[2-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-{2-[(*E*)-2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 5 1-[2-((*E*)-estiril)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-{2-[(*E*)-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-fenil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 10 *N*-(3-*terc*-butil-fenil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-benzamida;
 1-(2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
 1-(4-bromofenil)-3-(2-(3-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 15 1-(2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
 1-[2-(bifenil-3-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 1-(2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
 20 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(2-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-[2-(bifenil-3-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-bromo-fenil)-urea;
 25 1-bifenil-4-il-3-[2-(3-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(3-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(4-bromofenil)-3-(2-(2-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 30 1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-(3-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(2-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 35 1-[2-(bifenil-3-iloxi)-piridin-3-il]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
 1-[2-(bifenil-2-iloxi)-piridin-3-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
 1-(2-(2-*sec*-butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
 40 1-(2-(2-*terc*-butil-5-metilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
 1-(2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
 45 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)urea;
 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 50 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(3-bromofenoxi)piridin-3-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea;
 55 1-(2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[d]tiazol-2-il)urea;
 2-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)-4-metiltiazole-5-carboxilato de etilo;
 60 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)urea;
 1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 65 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenilamino)piridin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)urea;
- 5 1-(2-(2-*terc*-butilfenilamino)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-((2*S*)-2-fenilciclopropil)urea;
- 10 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenilamino)piridin-3-il)-3-*m*-tolilurea;
- 15 1-(2-(3-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-cloro-4-metilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3,4-dimetilfenil)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 20 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-cloro-4-metilfenil)urea;
- 25 1-(4-bromofenil)-3-(2-(2-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(3-isopropilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-isopropilfenoxi)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
- 30 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3,4-diclorofenil)urea;
- 1-(2-(2-propilfenoxi)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
- 35 1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-(2-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea;
- 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-(2-(2-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 40 1-(2-(2-*sec*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
- 1-(2-(2-etilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 45 1-bifenil-4-il-3-[2-(3-isopropil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(2-(3-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
- 1-(2-(3-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3,4-diclorofenil)urea;
- 50 1-(4-bromofenil)-3-(2-(3-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-(2-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 55 1-(2-(3-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(2-(3-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 60 1-bifenil-4-il-3-[2-(3-etil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(3-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 65 1-[2-(bifenil-3-iloxi)-piridin-3-il]-3-*p*-tolil-urea;
- 1-(2-(3-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3,4-dimetilfenil)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(2-(2-sec-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(3-etilfenoxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 5 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(3-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-bifenil-4-il-3-[2-(2-etil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(2-(3-etilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 10 1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-(3-isopropilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(2-(2-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 15 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-(2-(2-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butil-5-metilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(6-metoxi-2-(2-propilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 20 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-bifenil-4-il-3-[2-(bifenil-3-iloxi)-piridin-3-il]-urea;
- 25 1-bifenil-4-il-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-(2-(3-etilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 30 1-(2-(2-etilfenoxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenilamino)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(5-metiltiazol-2-il)urea;
- 1-ciclohexil-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2,4-difluorofenil)-3-(2-(7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)piridin-3-il)urea;
- 40 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 45 1-(4-metil-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 1-bifenil-4-il-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-6-metoxi-piridin-3-il]-urea;
- 1-bifenil-4-il-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-4-metil-piridin-3-il]-urea;
- 50 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
- 1-(6-(2-*terc*-butilfenoxi)-2-cloropiridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 55 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(6-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 60 1-(6-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloropiridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 65 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloropiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloropiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(6-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
- 5 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloropiridin-3-il)urea;
- 10 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(3-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-4-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 15 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-metoxipiridin-3-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 20 1-(3-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-4-il)-3-(4-(dimetilamino)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cianopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)urea;
- 1-(3-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-4-il)-3-(4-clorofenil)urea;
- 25 1-(3-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-4-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 30 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-3-(4-clorofenil)urea;
- 6-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-(3-(4-*terc*-butilfenil)ureido)picolinato de metilo;
- 35 6-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)picolinato de metilo;
- 6-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-(3-(4-clorofenil)ureido)picolinato de metilo;
- 2-(4-(3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)ureido)fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo;
- 40 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)urea;
- 45 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-(4-clorofenil)propil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fenilpropil)urea;
- 1-(2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-5-metilpiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 50 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-5-metilpiridin-3-il)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)tiofen-3-il)urea;
- 55 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(3-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-4-il)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(4-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 60 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-5-metilpiridin-3-il)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
- 65 1-(6-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butoxifenil)urea;
- 1-(6-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(6-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(6-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 5 1-(6-bromo-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butoxifenil)urea;
- 1-(6-bromo-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 1-(6-bromo-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 10 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(5-cloro-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(5-cloro-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)urea;
- 15 1-(5-cloro-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)plienil)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cloropiridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cloropiridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 20 1-(5-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(5-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 25 1-(5-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(5-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cianopiridin-3-il)urea;
- 30 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cianopiridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cianofenil)-3-p-tolilurea;
- 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cianofenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(6-bromo-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(6-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)urea;
- 40 1-(6-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(6-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)urea;
- 45 1-(6-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(6-ciano-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(6-ciano-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 50 1-(6-ciano-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(5-cloro-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 55 1-(5-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butoxifenil)urea;
- 1-(5-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 1-(5-bromo-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 60 1-(5-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butoxifenil)urea;
- 1-(5-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;
- 65 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(5-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-etanopiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(4-*terc*-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cianofenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-cianofenil)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 5 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-(formamidometil)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- (2-(2-(3-(3-(4-*terc*-butilfenil)ureido)piridin-2-iloxi)fenoxi)acetato de *terc*-butilo;
- 10 2-(2-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)fenoxi)acetato de *terc*-butilo;
- 4-(2-*terc*-butilfenoxi)-3-(3-*p*-tolilureido)benzoato de metilo;
- 4-(2-*terc*-butilfenoxi)-3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)benzoato de metilo;
- 15 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-*p*-tolilurea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butilfenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 20 1-[2-(2-*terc*-Butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-urea;
- 1-[2-(2-*terc*-Butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-urea;
- 25 1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-*terc*-butilfenil)-3-(6-ciano-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(5-ciano-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 30 1-(3-cloro-4-metoxibencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- (S)-1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fenilpropil)urea;
- 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(pentiloxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(furan-2-ilmetoxi)fenil)urea;
- 40 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(furan-3-ilinetoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)urea;
- 45 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-metoxibutan-2-iloxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)urea;
- 50 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(tiofen-3-ilmetoxi)fenil)urea;
- 55 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-(piridin-4-il)etoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenil)urea;
- 60 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)urea;
- 1-(4-(4-cianobenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 65 1-(4-(3-cianobenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(2-metoxibenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(4-(4-metoxibenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(4-clorobenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 5 1-(4-(3-(dimetilamino)benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilplienoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(naftalen-2-ilmetoxi)fenil)urea;
- 10 1-(4-(3-aminopropoxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(2-(trifluorometil)benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-[4-(Bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 15 1-(4-(4-aminobutoxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(3-(trifluorometoxi)benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 20 1-(3-butoxifenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(ciclopentiloxi)fenil)urea;
- 25 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(pentiloxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(furan-2-ilmetoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(furan-3-ilmetoxi)fenil)urea;
- 30 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)urea;
- 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)urea;
- 40 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-metoxibutan-2-iloxi)fenil)urea;
- 1-(3-(benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)urea;
- 45 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(tiofen-3-ilmetoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)urea;
- 50 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-(piridin-4-il)etoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenil)urea;
- 55 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(2-ciclohexiletotoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)fenil)urea;
- 1-(3-(1-*terc*-butoxi)propan-2-iloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 60 1-(3-(4-cianobenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-(3-cianobenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 65 1-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(3-(4-clorobenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-(2-aminoetoxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 5 1-(3-(4-acetamidobenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-(2-(trifluorometil)benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 10 1-[3-(Bifenil-4-ilinetoxi)-fenil]-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(3-(4-(trifluorometoxi)benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-(3-(trifluorometoxi)benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 15 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)urea;
- 1-(3-(3-metoxibenciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-(3-(dimetilamino)benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 20 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(naftalen-2-ilmetoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)tiofen-3-il)-3-p-tolilurea;
- 25 1-(3-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-4-il)-3-p-tolilurea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)tiofen-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(3-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 30 1-p-tolil-3-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)urea;
- 1-(2-(2-ciclopentilpiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-cilopentenilpiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 40 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-clorofenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-fenoxifenil)urea;
- 45 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-cloro-4-metoxifenil)urea;
- 1-(4-ciclohexilfenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 50 1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-m-tolilurea;
- 55 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 1-bifenil-3-il-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 60 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-metiltiazol-2-il)urea;
- 65 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-fluorofenil)urea;
- 1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-fenilurea;
- 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 5 1-(2-fluorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-clorofenil)urea;
- 1-p-tolil-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 10 1-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 15 1-(4-bromofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;
- 20 1-(4-clorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 25 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(piridin-2-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-metoxifenil)urea;
- 30 1-(3,5-diclorobencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2,5-difluorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 35 1-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-fluorofenil)urea;
- 40 1-bifenil-4-ilmetil-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 1-m-tolil-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 45 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(tiazol-2-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-idroksifenil)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-cianofenil)urea;
- 50 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-clorofenil)urea;
- 1-bifenil-2-ilmetil-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
- 55 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-clorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3,5-difluorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 60 1-(4-(difluorometoksi)fenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(3-(trifluorometoksi)fenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 65 1-(2,4-diclorobencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(2-(trifluorometil)bencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea;
 5 (S)-1-(1-(4-bromofenil)etil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-metilisoxazol-5-il)urea;
 1-(4-fluorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 10 1-(3,5-diclorofenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3,3-dimetilbutil)urea;
 15 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(quinolin-3-il)urea;
 1-bifenil-3-il-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 20 1-(4-fenoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-(5-*terc*-butilisoxazol-3-il)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 25 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)urea;
 (S)-1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(1-feniletil)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)urea;
 30 1-(3-fenoxifenil)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(isoxazol-3-il)urea;
 35 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-cianofenil)urea;
 1-(2,3-diclorobencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(4-bromobencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 40 1-(2-clorobencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 (S)-1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(1-(4-metoxifenil)etil)urea;
 45 1-(4-metoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(5-metilpiridin-2-il)urea;
 1-(4-acetilfenil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 50 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(pirazin-2-il)urea;
 1-(4-fluorobencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)urea;
 55 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-fenilpropil)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-5-metoxifenil)urea;
 60 (S)-1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)urea;
 1-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea;
 65 1-(tiazol-2-il)-3-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-ciclohexilurea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(6-bromo-2-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(6-ciano-2-(2-(2-etoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 5 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(2-(2,4,4-trimetilcroman-2-il)fenoxi)piridin-3-il)urea;
- 1-(2-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 10 1-(2-(3-(2-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(4-etoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 15 1-(2-(2-(3-hidroxipentan-3-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-isobutilisoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(3-metil-1H-inden-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 20 1-(2-(2-(isobutilamino)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(1-((R)-1-feniletilamino)etil)fenil)urea;
- 25 3-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de etilo;
- 1-(2-(2-(1,2-dimetoxipropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(3,3-dimetil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 30 1-(2-(3-(4-hidroxiepta-1,6-dien-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(3-(4-metoxiepta-1,6-dien-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 35 1-(2-(3-ciclopentilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 40 1-[2(2-{ 1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-1-metil-etil}-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-{ 2-[2-(1-metil-1-butoxi-etil)-fenoxi]piridin-3-il}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(2-{ 1-[2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-etoxi]-1-metil-etil}-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 45 1-(2-{ 2-[1-(2-isobutilsulfanil-etoxi)-1-metil-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[2-(2-{ 1-metil-1-[2-(piridin-2-ilsulfanil)etoxi]-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 50 1-[2-(2-{ 1-metil-1-[2-(2-metil-propano-1-sulfinil)etoxi]-etil}-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-(2-{ 2-[1-(2-diisobutilamino-etoxi)-1-metil-etil]-fenoxi}-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 55 1-[2-(2-{ 1-metil-1-[2-(piridin-2-sulfonil)etoxi]-etil}-fenoxi)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 2-fluoro-6-(3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)benzoato de metilo;
- 1-(2-(3,3-dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 60 1-(2-(2-acetil-3-fluorofenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(4-metoxibencil)isoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 65 1-(2-(2-neopentilisoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;

ES 2 340 179 T3

- 1-(2-(3-terc-butil-2-metoxiisindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(3-terc-butilisindolin-4-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 5 1-(2-(2-(1-benzoilpiperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(1-isobutylpiperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(1-neopentilpiperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 10 1-(2-(2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(furan-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 15 1-(2-(2-(2-morfolinobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(2-metilbutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(3,3-dimetilbutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 20 1-(2-(2-(biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 25 1-(2-(2-hexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(2-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 30 1-(2-(2-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-isopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 35 1-(2-(2-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(2-cianobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 40 1-(2-(2-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-fenetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 45 1-(2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-((1H-pirrol-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 50 1-(2-(2-(2-hidroxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 55 1-(2-(2-(3-cianobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 1-(2-(2-(furan-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 60 1-(2-(2-(4-cianobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
- 4-((5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piridin-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)benzoato de metilo;
- 65 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

ES 2 340 179 T3

19. Una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para uso en terapia.

21. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

22. Uso según la reivindicación 21, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que está constituido por trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades del corazón.

23. Uso según la reivindicación 22, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas prostéticas u otros implantes, (b) sondas permanentes, (c) prótesis endovasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis, u (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve trombosis.