



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 328 716**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/444 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05779448 .9**

(96) Fecha de presentación : **11.05.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1750704**

(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 665735 P
10.05.2005 US 126567

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2009

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

(72) Inventor/es: **Tuerdi, Huji;**
Chao, Hannguang J.;
Qiao, Jennifer X.;
Wang, Tammy C. y
Gungor, Timur

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 328 716 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona ureas novedosas que contienen heterociclos sustituidos con *N*-arilo o *N*-hetero-
arilo y análogos de las mismas, que son inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ humano. La invención también
proporciona diversas composiciones farmacéuticas de las mismas y procedimientos para tratar enfermedades que
responden a la modulación de la actividad del receptor P2Y₁.

Antecedentes de la invención

Los purinorreceptores se unen a, y se activan por, una diversidad de purinas tanto ribosiladas (nucleótido) como
no ribosiladas (nucleósido). 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 mas diversa de receptores que se activan por una amplia diversidad de nucleótidos que
incluyen ATP, ADP, UTP y UDP. Los receptores P2 se pueden subdividir adicionalmente en dos tipos distintos de
receptores; los receptores P2X ionotrópicos que median en el flujo de cationes a través de las membranas celulares en
respuesta a ATP y la familia de receptores P2Y metabotrópicos que son receptores acoplados a proteína G. En seres
humanos, se considera generalmente que la familia de receptores P2Y está constituida por siete miembros relacionados
de forma distante; P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂ y P2Y₁₃ (Boeynaems, J. M. y col. Drug Development
Research 2000, 52, 187-9). Además, se ha considerado por algunos que un octavo receptor, P2Y₁₄, es un miembro de
esta clase aunque no responde a nucleótidos ribosilados y se activa 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 de receptores P2Y podrían
tener un potencial terapéutico para el tratamiento de una diversidad de trastornos (para una revisión, véase Burnstock,
G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9), que incluyen diabetes, cáncer, CF, y tratamiento de isquemia-
lesión por reperfusión (Abbracchio M. P., Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-475). Los receptores P2Y₁,
prácticamente ubicuos entre órganos humanos (Jassens R; Communi D.; Pirotton S. y col. Biochem. Biophys. Res.
Comm. 1996, 221, 588-593) se han identificado en microglía (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 la
microglía y/o los astrocitos por receptores P2Y y conduce directamente a la liberación de mediadores inflamatorios.
Se piensa que la microglía y los astrocitos desempeñan un papel en progresión de la enfermedad de Alzheimer y otros
trastornos inflamatorios del SNC tales como apoplejía y esclerosis múltiple.

Dos miembros de la familia P2Y, P2Y₁ y P2Y₁₂, son de particular interés ya que se ha demostrado que ambos actúan
como receptores importantes para 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 un papel central en la formación
de trombo en condiciones de alto esfuerzo de cizalla, tales como las encontradas en la circulación arterial. Además,
datos más recientes han sugerido que la activación de plaquetas también puede desempeñar un papel en la mediación
de la formación de trombo con menor esfuerzo de cizalla que el encontrado en la circulación venosa. El ADP activa
plaquetas interaccionando simultáneamente tanto con P2Y₁ como con P2Y₁₂ para producir dos señales intracelulares
separadas que sinergizan de manera conjunta para producir activación completa de plaquetas. La primera señal surge
de la activación dirigida por ADP del receptor P2Y₁ y se puede seguir de la manera más sencilla midiendo el aumento
transitorio en el Ca²⁺ libre intracelular. Esta señal parece mediar en la reacción de cambio de conformación inicial e
iniciar el proceso de activación de plaquetas. La segunda señal parece proceder de la activación de ADP del receptor
P2Y₁₂ y sirve para consolidar el procedimiento y producir un agregado plaquetario irreversible. Mediante el uso de 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 de que la inhibición de la actividad de P2Y₁
sola podría bloquear la agregación dirigida por ADP independientemente del receptor P2Y₁₂. Aunque con frecuencia
se piensa que la inhibición de la reactividad plaquetaria es un indicio firme de una actividad anti-trombótica, 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 anti-trombótico *in vivo* se describió por
Leon, C. y col. Circulation 2001, 103, 718-23, en un modelo de tromboembolia inducida por tromboplastina usando
tanto un ratón knock-out 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 trombosis
tanto venosa como arterial en la rata (Lenain, N. y col. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9) y se confirmó por un
segundo laboratorio mediante el uso de un ratón knock-out P2Y₁ obtenido independientemente (Fabre, J-E. y col.
Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202). Tomados de manera conjunta, estos datos sugieren que el descubrimiento de
antagonistas de P2Y₁ novedosos con características farmacéuticas mejoradas podría tener una utilidad significativa en
el tratamiento de una diversidad de trastornos tromboembólicos. El documento WO 2004/002481 describe diversos
derivados de aril carbonilo que son activadores de glucocinasa.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona ureas novedosas que contienen heterociclos sustituidos con *N*-arilo y *N*-heteroarilo, que son útiles como inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ que incluyen estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

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 una forma de solvato de los mismos.

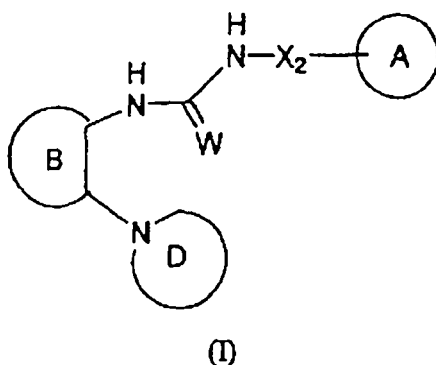
La presente invención también proporciona ureas de piridilo novedosas para el uso en terapia para otras patologías que responden a la modulación de la actividad de P2Y₁.

La presente invención también proporciona el uso de ureas de piridilo novedosas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico u otro trastorno.

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

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En una primera realización, la presente invención proporciona, *inter alia*, un compuesto de Fórmula (I):



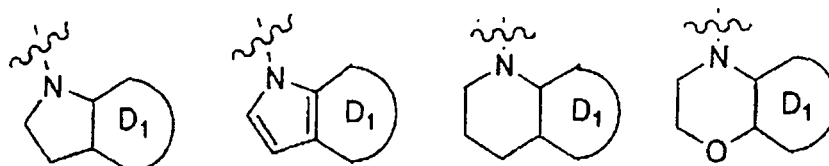
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

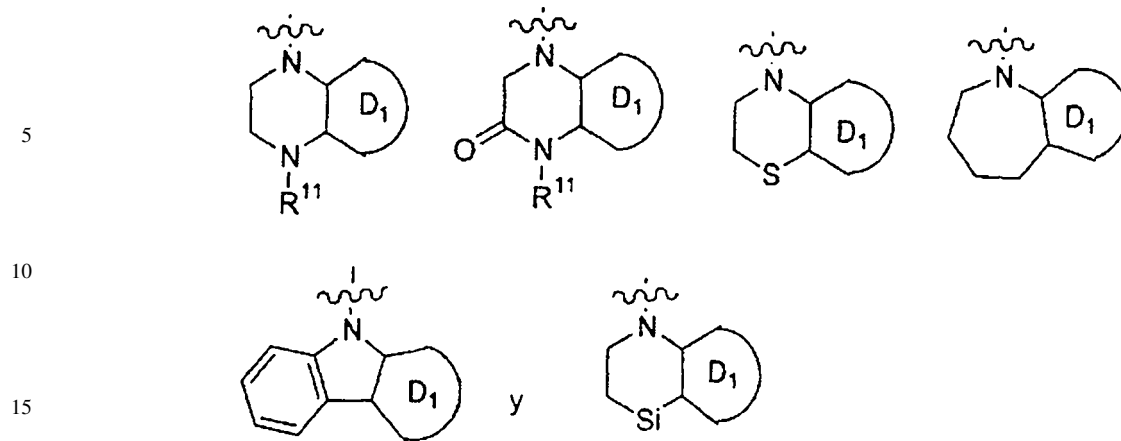
en la que:

el anillo A es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R¹, o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R¹;

el anillo B es fenilo o naftilo sustituido con 0-4 R⁷, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, S(O)_p y O, en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R⁷;

el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:





20 en el que D₁ es un carbociclo de 5 a 7 miembros o un heterociclo de 5-6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, y 0-2 grupos carbonilo, y 0-3 dobles enlaces;

Wes O o S.

$$X_2 \text{ es } -(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_s - \text{o} - (\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_t \text{C(O)}(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_r;$$

30 R^1 es, independientemente cada vez que aparece, H, =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-dioxaborolano, alquilo C_{2-8} 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 entre N, NR^{11} , O y S(O) en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

como alternativa, dos R¹ sobre 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 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre 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;

45 ^{R^{6a}} es, independientemente cada vez que aparece, =O, F, Cl, Br, I, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -(CR^fR^f)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, Si(Me)₃, Si(alquilo C₁₋₄)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo_{xi} C₁₋₄-, alquilo_{xi} C₁₋₄-, alquilitio C₁₋₄-, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-1 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-1 R^a, -(CR^fR^f)_rcarbociclo C₃₋₁₀ 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_n en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c;

50 como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, junto con el átomo de carbono o el átomo de silicio al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;

55 como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen 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 entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;

60 R⁷ es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquínilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a-(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ 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 entre N, NR^b, O y S(O)_n, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

⁶⁵ como alternativa, dos R⁷ sobre 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 en el anillo seleccionados entre O, N, NR^{7b} y S(O)_n, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^{7c};

ES 2 328 716 T3

R^{7b} es H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)\text{fenilo}$, $-C(O)\text{bencilo}$ o bencilo ;

R^{7c} es, independientemente cada vez que aparece, H, 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_{1-4} , fenilo sustituido con 0-3 R^b o bencilo sustituido con 0-3 R^b ;

R^{11} es, independientemente cada vez que aparece, H, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-1 R^a , alquinilo C_{2-4} sustituido con 0-1 R^a , $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)(CH_2)_n(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, $-C(O)(CH_2)_n(\text{arilo } C_{6-10})$, $-C(O)(CH_2)_n(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-O(O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(O)O(CH_2)_n(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, $-C(O)O(CH_2)_n(\text{arilo } C_{6-10})$, $-C(O)O(CH_2)_n(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(O)NH(CH_2)_n(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, $-C(O)NH(CH_2)_n(\text{arilo } C_{6-10})$, $-C(O)NH(CH_2)_n(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(O)_2(CH_2)_n(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, $-S(O)_2(CH_2)_n(\text{arilo } C_{6-10})$, $-S(O)_2(CH_2)_n(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-10} o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros; en el que dichos alquilo, cicloalquilo, fenilo, arilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b , y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$;

R^{12} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} , $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)(CH_2)_n(\text{arilo } C_{6-10})$, $-C(O)(CH_2)_n(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)OCH_2(\text{arilo } C_{6-10})$, $-(CH_2)_nC(O)OCH_2(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)_nOC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(CH_2)_nOC(O)(\text{arilo } C_{6-10})$, $-(CH_2)_nOC(O)(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)_nC(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(CH_2)_nC(O)O(\text{arilo } C_{6-10})$, $-(CH_2)_nC(O)O(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)_nC(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(CH_2)_nC(O)NH(\text{arilo } C_{6-10})$, $-(CH_2)_nC(O)NH(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)_iOC(O)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-(CH_2)_iOC(O)NH(\text{arilo } C_{6-10})$, $-(CH_2)_iOC(O)NH(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-S(O)_2(CH_2)_n(\text{arilo } C_{6-10})$, $-S(O)_2(CH_2)_n(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CR^fR^f)_n$ -arilo C_{6-10} o $-(CR^fR^f)_n$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dichos alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^e ; y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^e y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$;

R^{13} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

como alternativa, R^{12} y R^{13} , cuando se unen 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 entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$;

R^{14} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{14a} , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{14a} , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{14a} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e ;

R^{14a} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-4} , OR^f , Cl, F, Br, I, $=O$, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-S(O)_pR^f$;

R^{16} es, independientemente cada vez que aparece, H, F, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a o $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^b ;

R^{17} es, independientemente cada vez que aparece, H, OH, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

como alternativa, R^{16} y R^{17} sobre 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 entre N, NR^{11} , 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 ;

como alternativa, dos grupos R^{16} sobre 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 entre N, NR^{11} , 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 ;

R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, $=O$, F, OCF_3 , CF_3 , OR^c , SR^c , CN, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e ;

R^b es, independientemente cada vez que aparece, H, $=O$, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_r$ - OR^c , SR^c , CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_r$ - $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)OR^c$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquil C_{1-4} - $C(O)-$, 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 , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e ;

ES 2 328 716 T3

5 R^c es, independientemente cada vez que aparece, H, $-OP(O)(OEt)_2$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^e , $-(CR^fR^f)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^e , $-(CR^fR^f)_r$ -arilo C_{6-10} 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 entre N, NR^f , O y S(O) en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

10 R^d es, independientemente cada vez que aparece, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

15 R^e es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, $-(CH_2)_r$ -OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, $-(CH_2)_r$ -NR¹²R¹³, $-C(O)R^f$, $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_r$ -C(O)OR^f, $-NR^{14}C(O)R^f$, $-(CH_2)_r$ -C(O)NR¹²R¹³, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2CF_3$, $-NR^{14}SO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -OR^h, $-(CF_2)_rCF_3$, Si(Me)₃, Si(Me)₂(*t*-Bu), Si(alquilo C_{1-4})₃, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^g , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

20 R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

R^g es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, $-NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-SO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^fSO_2CF_3$, $-NR^fSO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ;

25 R^h es, independientemente cada vez que aparece, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

30 R^i es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y S(O) en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

35 p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

40 s, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3; y

t, cada vez que aparece, se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

con la condición de que cuando el anillo D sea 2,3-dihidroindol-1-ilo, el anillo A es distinto de tiazolilo.

45 En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del ámbito del primer aspecto, en la que:

W es O; y

50 X_2 es un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CHMe-$, $-CH_2CO-$ o



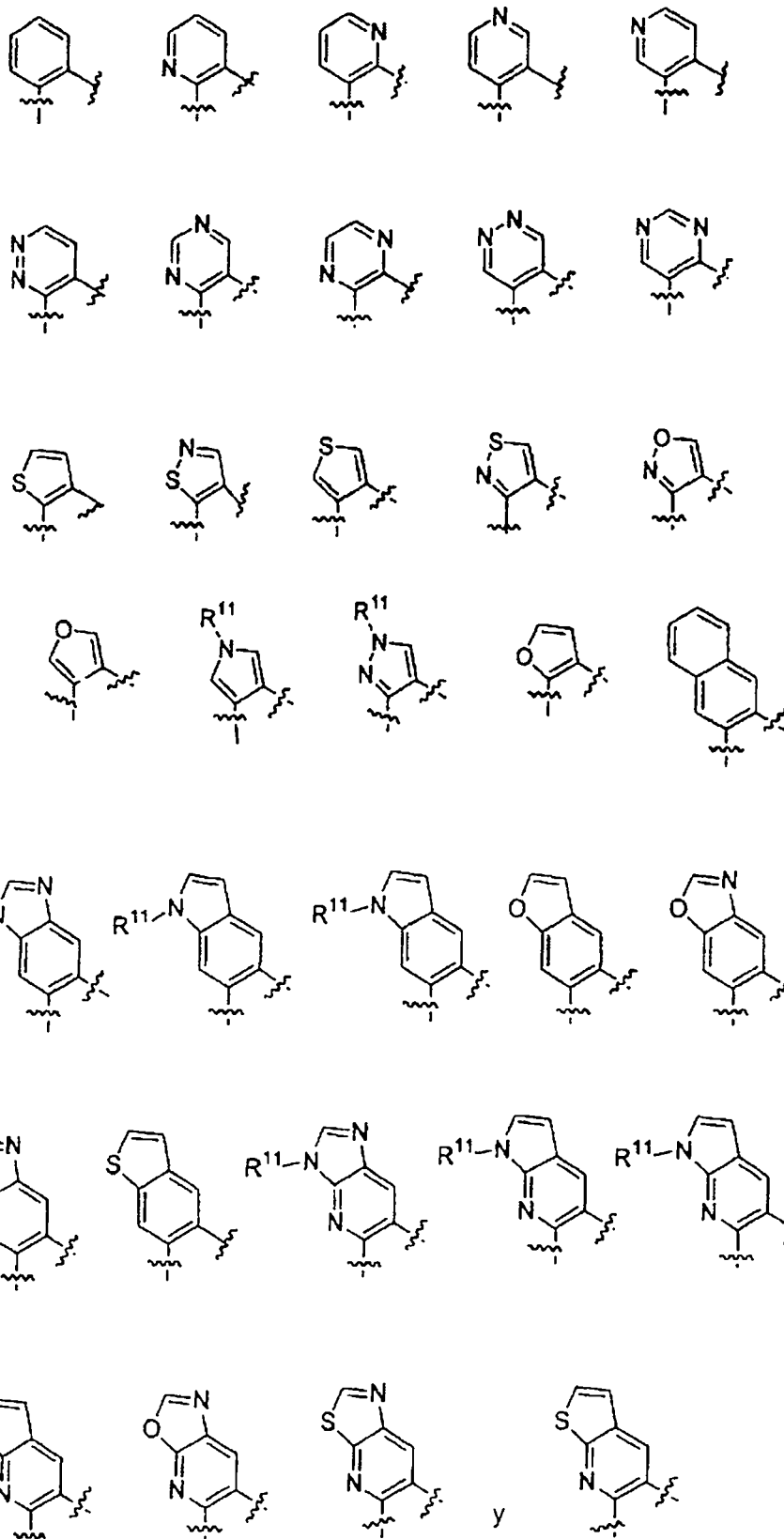
60

65

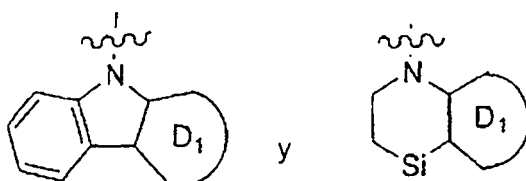
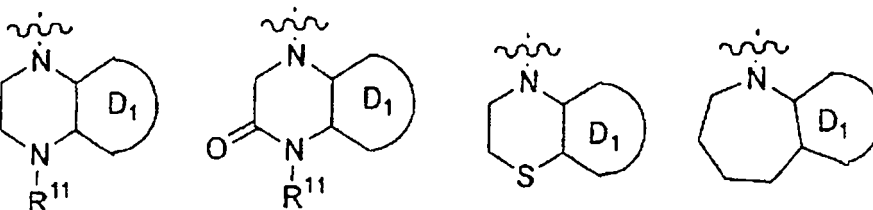
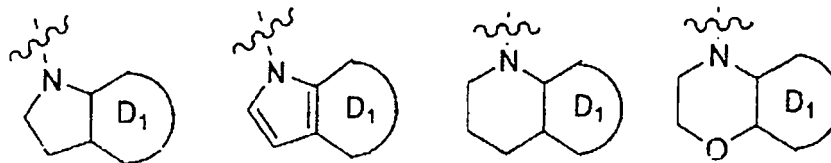
ES 2 328 716 T3

En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del ámbito del primer aspecto, en la que:

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



el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:



;

en el que D₁ se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo y tiazolilo;

W es O; y

X₂ es un enlace.

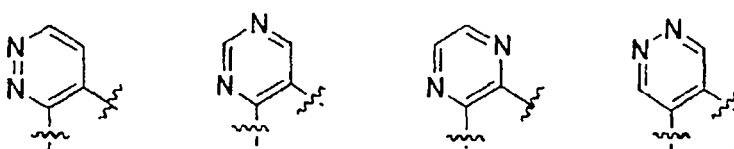
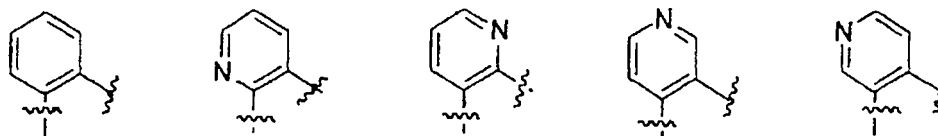
En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del ámbito de la primera realización, en la que:

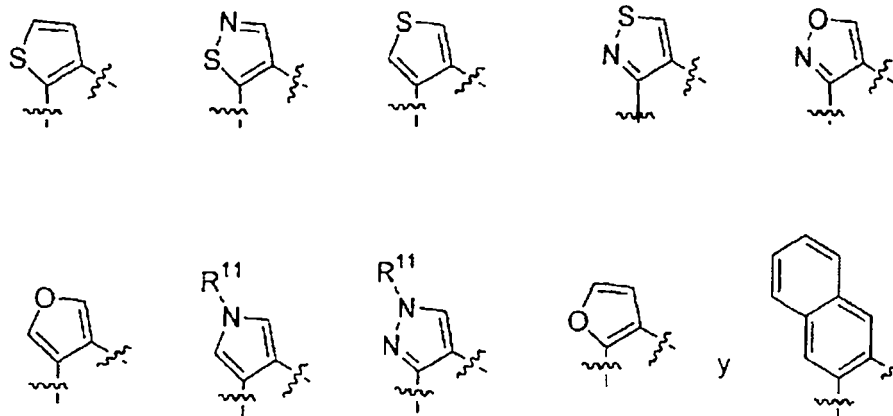
el anillo A está sustituido con 0-5 R¹ y se selecciona entre: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, indolilo y benzoimidazolilo.

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

el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre: fenilo, piridilo, isoxazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo y benzotiazolilo; y

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





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

R¹ es, independientemente cada vez que aparece, 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-dioxaborolano, 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

como alternativa, dos R¹ sobre 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, y 0-2 grupos carbonilo, en los que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b.

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

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, -(CR^rR^r)_r-OR^c, SR^c, CN, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c, -Si(Me)₃, 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, alquilenilo 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_n, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e; y

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, y junto con el átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O, Si y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b .

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen 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 entre N, NR^{11} , O, Si y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b .

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

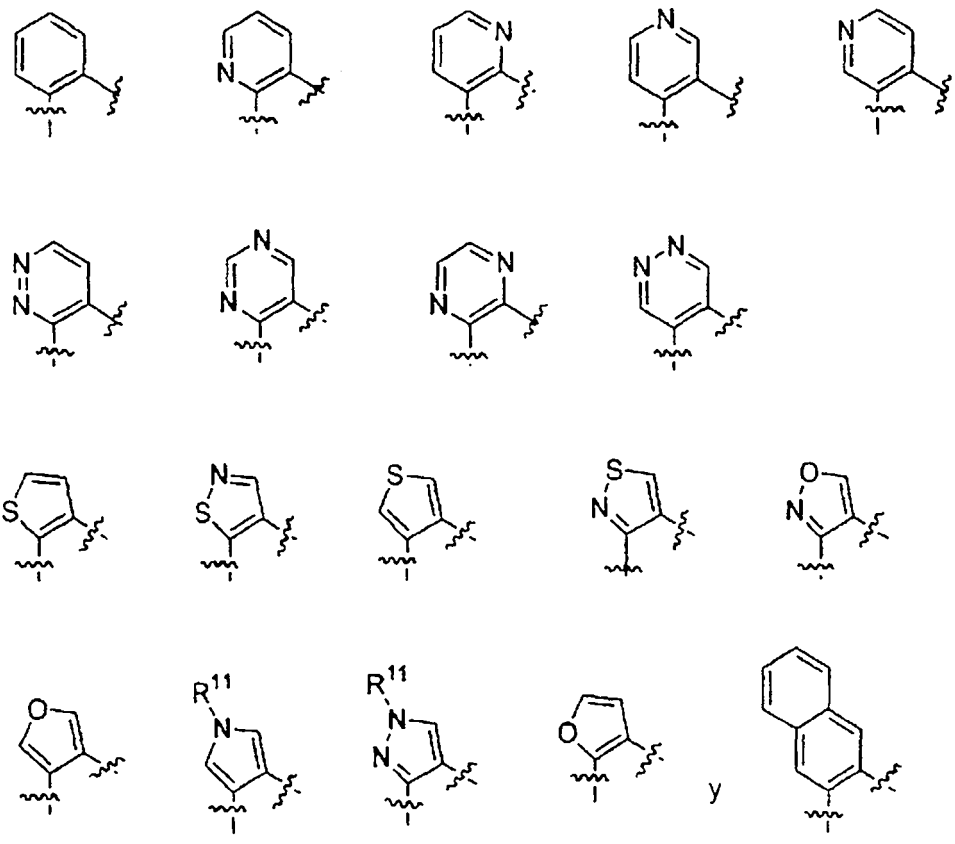
R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -O(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)IO(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b, y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_n.

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

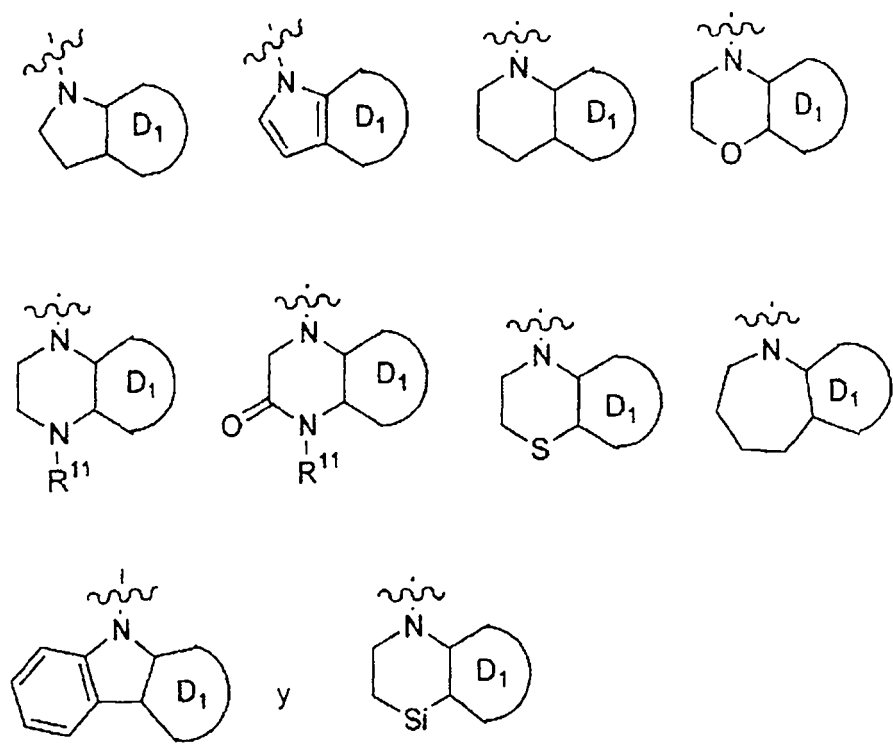
el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre: fenilo, piridilo, isoxazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo y benzotiazolilo;

ES 2 328 716 T3

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



el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:



en el que D₁ se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo y tiazolilo;

W es O;

X₂ es un enlace;

R¹ es, independientemente cada vez que aparece, 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

como alternativa, dos R¹ sobre 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 entre 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;

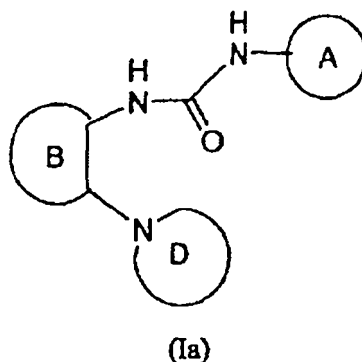
R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, -(CRⁱRⁱ)_r-OR^c, SR^c, CN, CF₃, OCF₃, NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c, -Si(Me)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄-alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c;

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, y junto con el átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen 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 entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b; y

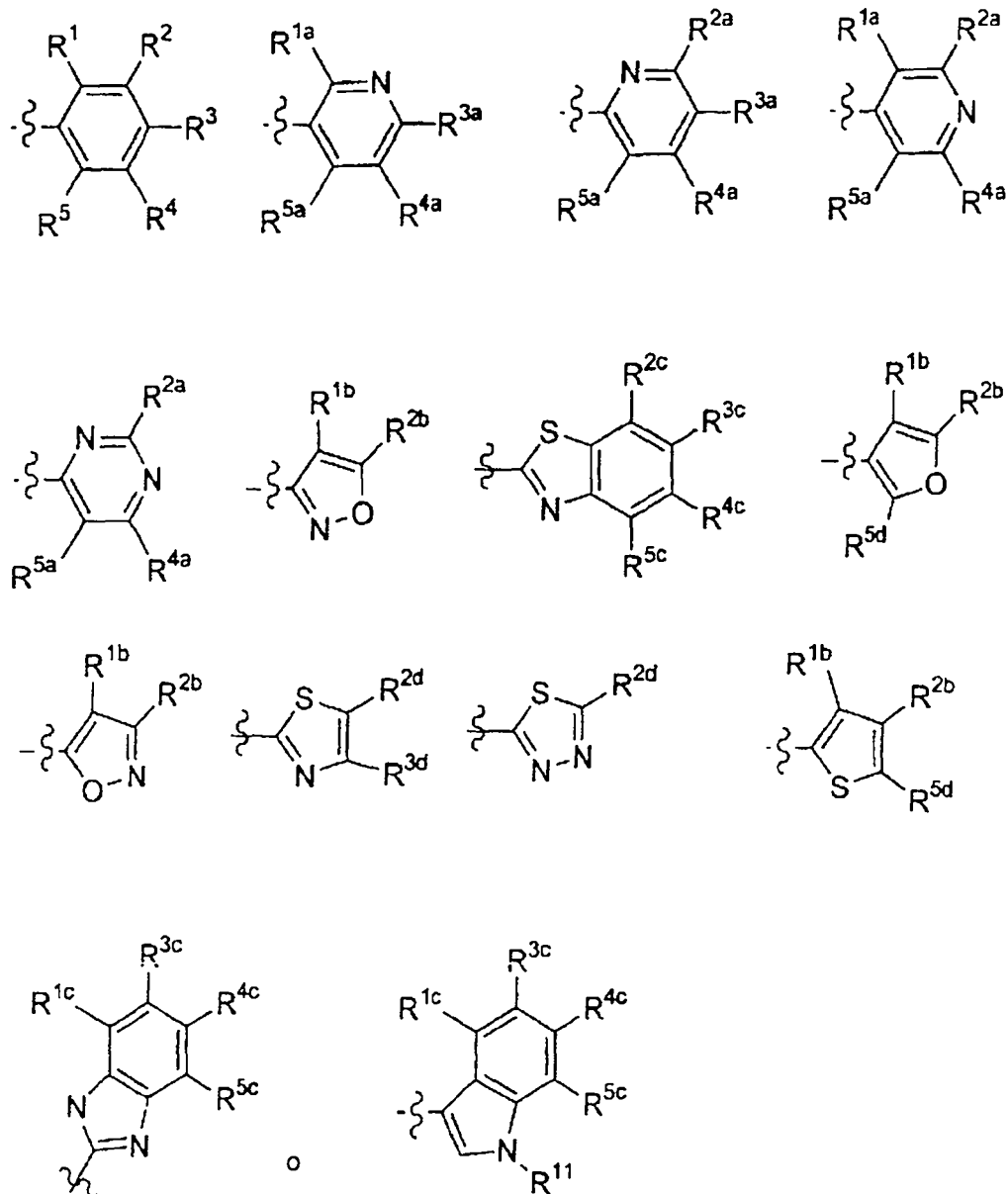
R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n (cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_n fenilo, -O(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n (cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_n fenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄ (alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n fenilo, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b, y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p.

En una décima realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):

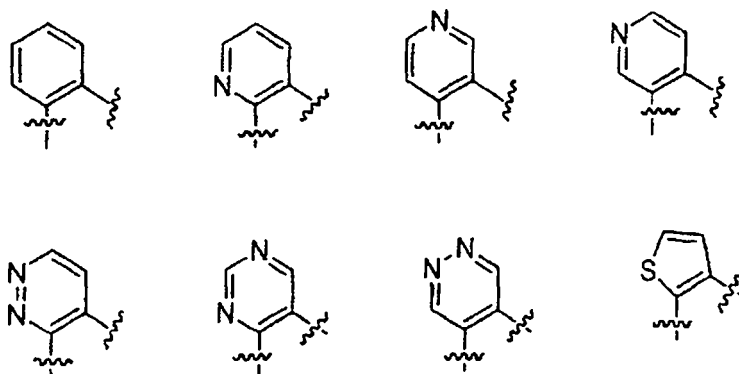


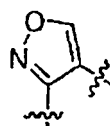
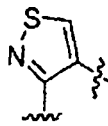
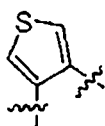
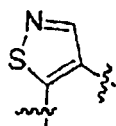
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

el anillo A es

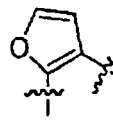
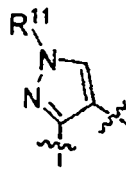
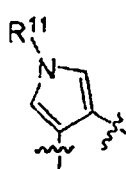
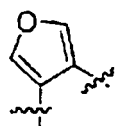


el anillo B está sustituido con 0-3 R⁷ y se selecciona entre:

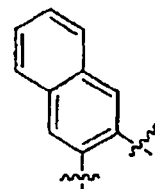




5



y



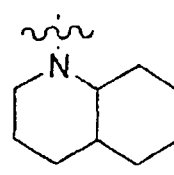
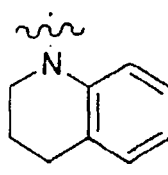
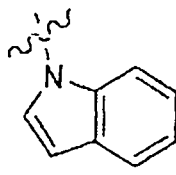
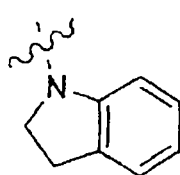
;

10

15

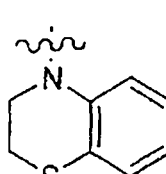
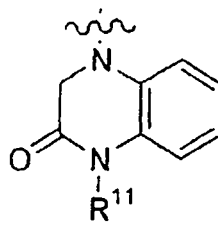
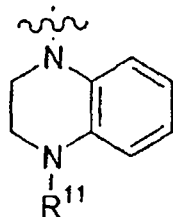
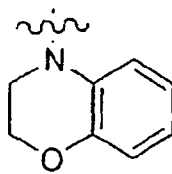
el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:

20



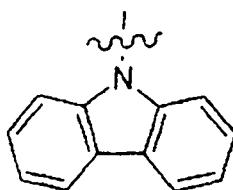
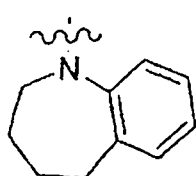
25

30

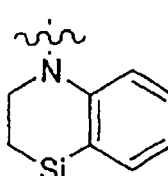


35

40



y



;

45

50

R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, NH_2 u OH;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^3 , R^{3a} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^{4a} , R^{4c} , R^5 , R^{5a} , R^{5c} y R^{5d} son, independientemente cada vez que aparece, H, 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 , $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_u-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$, $-(CR^fR^f)_u-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_u-C_{3-6}$ carbociclo sustituido con 0-2 R^b o $-(CR^fR^f)_u$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S (O_p), en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b ;

55

como alternativa, $R^1 + R^2$, $R^2 + R^3$, $R^3 + R^4$, $R^4 + R^5$, $R^{1a} + R^{2a}$, $R^{2a} + R^{3a}$, $R^{3a} + R^{4a}$, $R^{4a} + R^{5a}$, $R^{1b} + R^{2b}$, $R^{2b} + R^{5d}$, $R^{1c} + R^{3c}$, $R^{2c} + R^{3c}$, $R^{2d} + R^{3d}$, $R^{3c} + R^{4c}$, o $R^{4c} + R^{5c}$, combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S (O_p), 0-1 grupo carbonilo, y 0-2 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b ;

60

65

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$, $-Si(Me)_3$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} -,

ES 2 328 716 T3

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, -(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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, y junto con el átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen 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 entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;

R⁷ es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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 C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b}, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

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

R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece, H alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -O(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-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b, y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p;

R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)OCH₂fenilo, -(CH₂)_nC(O)OCH₂(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nOC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nOC(O)fenilo, -(CH₂)_nOC(O)(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)Ofenilo, -(CH₂)_nC(O)O(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NHfenilo, -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nOC(O)NHfenilo, -(CH₂)_nOC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CR^fR^f)_n-fenilo o -(CR^fR^f)_n-heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que dichos alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^e; y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^b y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R¹³ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

como alternativa, R¹² y R¹³, cuando se unen 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R¹⁴ es, independientemente cada vez que aparece, 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)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^{14a} es, independientemente cada vez que aparece, 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;

R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^b es, independientemente cada vez que aparece, 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 C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^c es, independientemente cada vez que aparece, H, $-OP(O)(OEt)_2$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_u$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_u$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CH_2)_u$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

R^d es, independientemente cada vez que aparece, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_u$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CH_2)_u$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y $S(O)_p$ en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

R^e es, independientemente cada vez que aparece, H, $=O$, $-(CH_2)_r$ - OR^f , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-(CH_2)_u$ - $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^f$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)OR^f$, $-NR^{14}C(O)R^f$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^{14}SO_2CF_3$, $-NR^{14}SO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_uCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^g , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^g , alquino C_{2-4} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_u$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_u$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_u$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, o alquilo C_{1-4} ;

R^g es, independientemente cada vez que aparece, H, $=O$, OR^f , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-SO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^fSO_2CF_3$, $-NR^fSO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_uCF_3$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} ;

R^h es, independientemente cada vez que aparece, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-2 R^g ;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

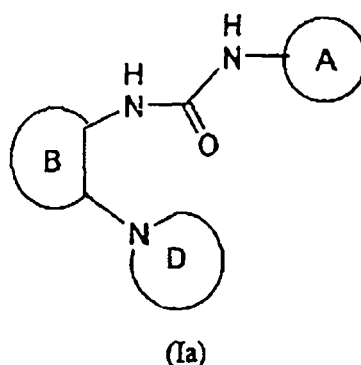
s, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

t, cada vez que aparece, se selecciona entre 1 y 2; y

u, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

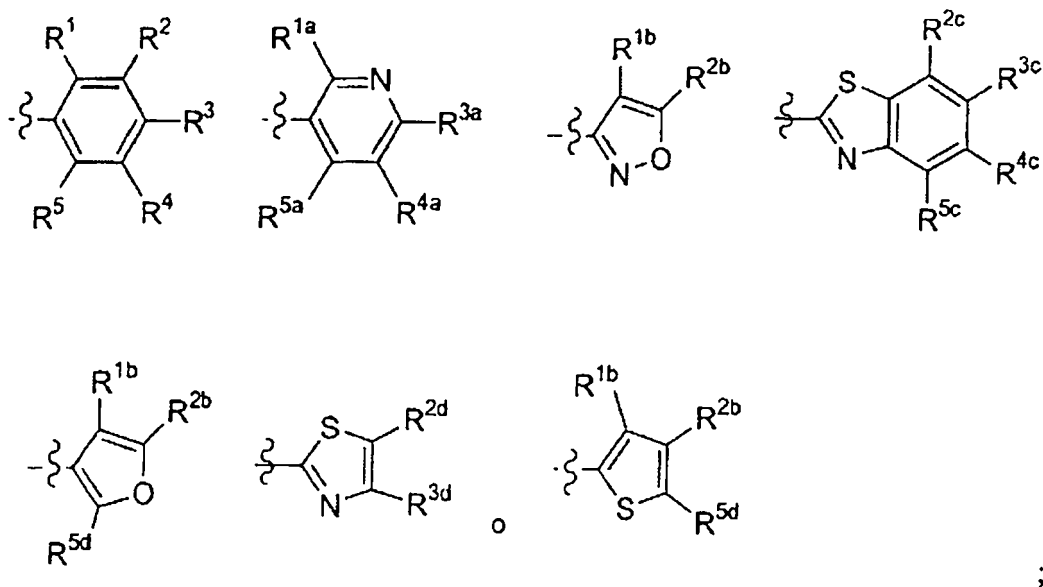
con la condición de que cuando el anillo D sea 2,3-dihidroindol-1-ilo, el anillo A sea distinto de tiazolilo.

En una undécima realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):

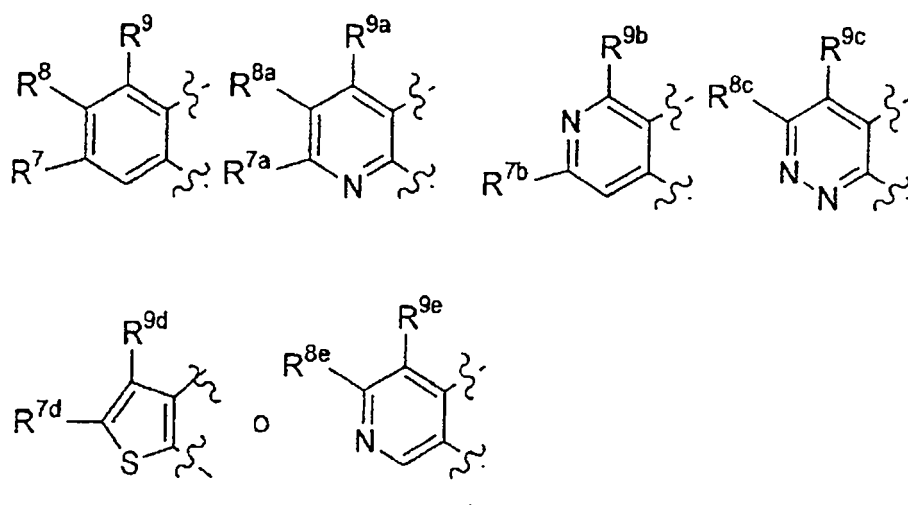


o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

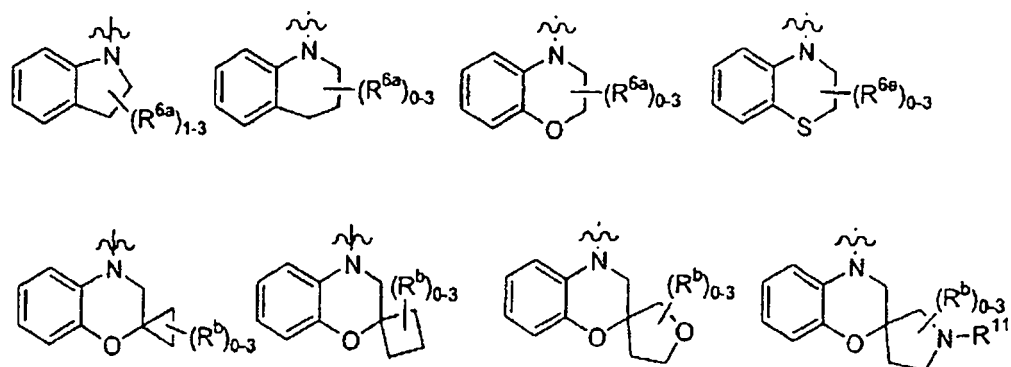
el anillo A es

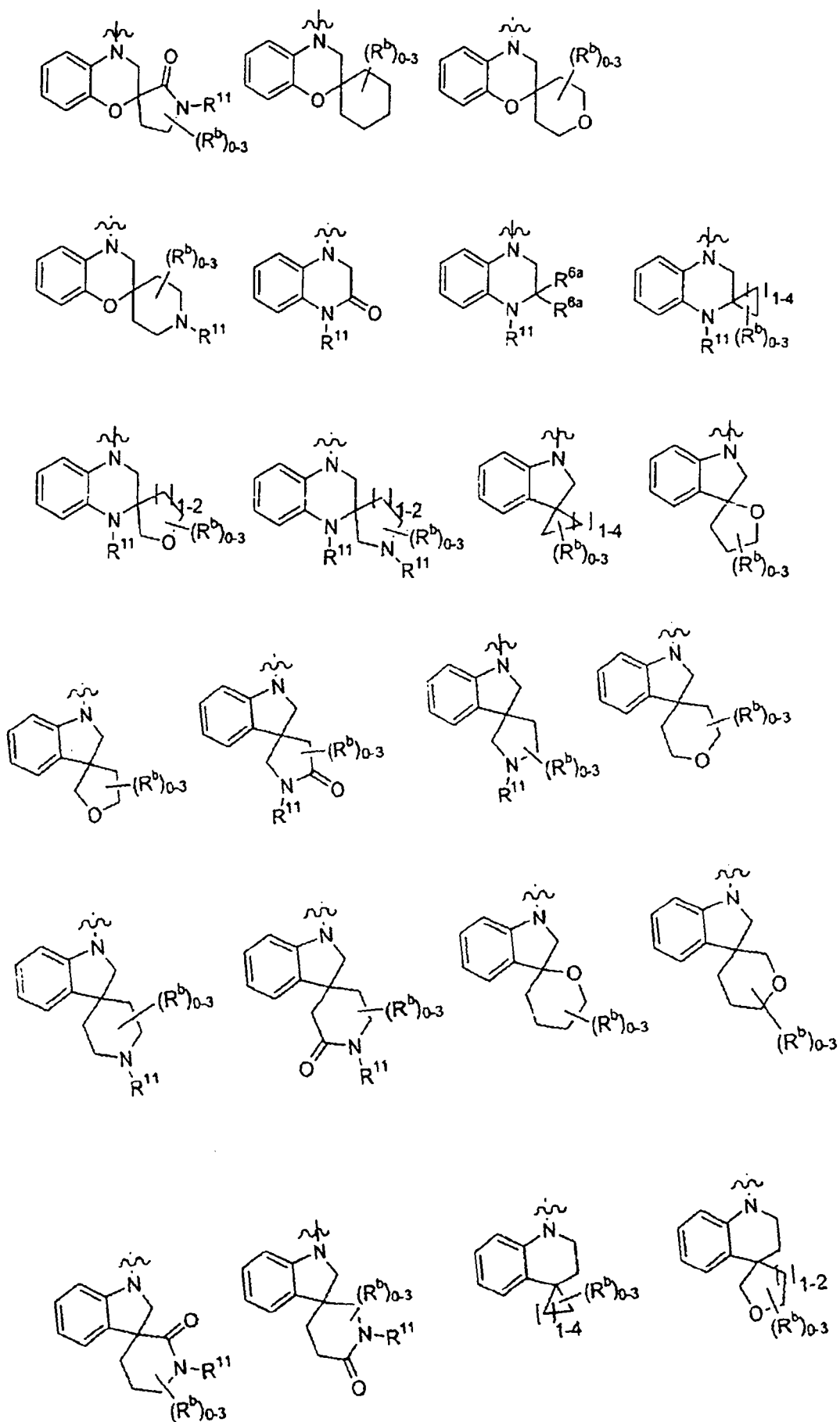


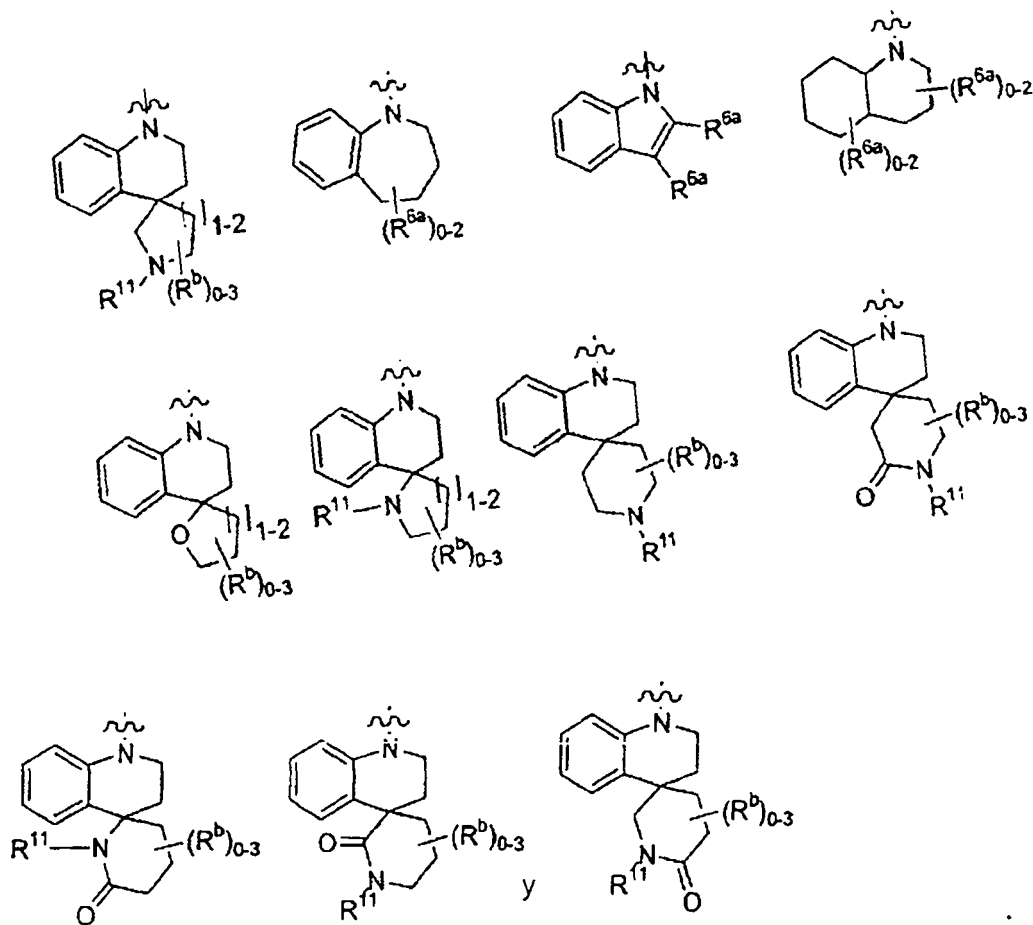
el anillo B es



el anillo D se selecciona entre:

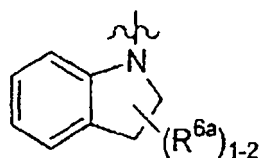






en el que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-2 R^{6a} ;

R^1 , R^{1a} , y R^{1b} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, NH_2 , OH,



o fenoxi sustituido con 0-2 R^c ;

R^2 , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_8$, CO_2Me , $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$, $-O(CH_2)_2OCOMe$, NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $2-CH_2N(Me)_2-Ph$, Ph , ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-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, benzoxi, 4- CO_2Me -benzoxi o $SiMe_3$;

R^3 , R^{3a} , R^{3c} y R^{3d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-OCH(Me)$, $CH_2O-t-Bu$, CF_3 , OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, NH_2 , NMe_2 , $-CH_2NMe_2$, NEt_2 , $-NHPh$, $-N(Me)Ph$, $-NH(4-OMe-Ph)$, $-NH(2-CF_3-Ph)$, $-NH(2-t-Bu-Ph)$, $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo)$, $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$, $-CH(Me)OH$, $-CH(Me)O(i-Pr)$, $-CH(Me)O(t-Bu)$, $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$, $-CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo)$, $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, $-CH(Me)OBn$, $-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)$, $-CH(Me)O(4-OPh-Bn)$, $-CH(Me)O(3,5-diCl-Bn)$, $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-piperidin-4-ilo)$, $-CH_2NHBn$, $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$, $-CH_2N(Me)Bn$, $-CH(Me)NHCH_2-piridin-2-ilo$, $-CH(Me)NHCH_2-piridin-4-ilo$, $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-piridin-3-ilo)$, $-CH(Me)N(Me)(t-Bu)$, $-CH(Me)N(Me)Bn$, $-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)(3,4-diCl-Bn)$, $-CH(Me)N(Me)CH_2CH_2Ph$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-3-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-piridin-4-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-furan-2-ilo$, $-CH(Me)N(Me)CH_2-tien-2-ilo$, $-CH$

(Me)N(Me)CH₂-(5-Me-tien-2-ilo), -CH(Me)N(Me)CH₂-(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)CH₂CN, -CH(Me)N(Bn)CH₂CH₂OH, -CH(Me)N(Bn)CH₂CO₂Me, -CH(Me)N(Bn)CH₂CONMe₂, -CH(Me)N(Bn)CH₂CON(Me)(Bn), -CH(Me)-isoindolín-2-ilo, -CH(Me)-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolín-2-ilo), -CH(Me)(4-Bn-piperazín-1-ilo), COMe, CO₂Me, 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-pirrolidín-1-il)metil)-Ph, fenoxi, 2-*t*-Bu-fenoxi, 2-CF₃-fenoxi, Bn, benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxí, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi 1-Bn-pirrolidín-3-oxi, (1-Bn-pirrolidín-3-il)metoxi, 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-piperazín-4-ilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidín-3-oxi, 1-Bn-piperidín-4-oxi, (1-(*t*-Bu)-piperidín-4-il)metoxi, (1-isopentil-piperidín-4-il)metoxi, (1-CO₂(*t*-Bu)-piperidín-4-il)metoxi, (1-CO₂Bn-piperidín-4-il)metoxi, (1-Bn-piperidín-4-il)metoxi, (1-fenil-piperidín-4-il)metoxi, (1-(4-fenilbutil)-piperidín-4-il)metoxi, (1-ciclohexilmetil-piperidín-4-il)metoxi, (1-(piridín-2-il)metil)-piperidín-4-il)metoxi, (1-(piridín-4-il)metil)-piperidín-4-il)metoxi, (1-(1,3-dioxolan-2-il)metil)piperidín-4-il)metoxi, N-morfolínilo, 4-Bn-morfolín-2-il-metoxi, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con -CO₂Me, -CH₂OH o -CH₂OMe, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanillo o -OP(O)(OEt)₂;

R⁴, R^{4a} y R^{4c} son H;

R⁵, R^{5a}, R^{5c} y R^{5d} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, F o Cl;

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

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, alquilo C₁₋₈, alquénilo C₂₋₈, OH, SMe, S(*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -C(Me)₂OPr, -CHMeO(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂(CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, C(Ph), -CH=CHCO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂Me, -CH₂CO₂Me, cicloalquilo C₃₋₇, Ph, Bn, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolínilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidín-4-ilo o -Si(Me)₃;

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

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

R⁷, R^{7a}, R^{7b} y R^{7d}, independientemente cada vez que aparece, H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe o NHMe;

R⁸, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, Cl o CN;

R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece; alquilo C₁₋₄, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, -O(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Obencilo, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NHbencilo, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂fenilo, -S(O)₂bencilo, fenilo o bencilo;

Y es O, S o NH;

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

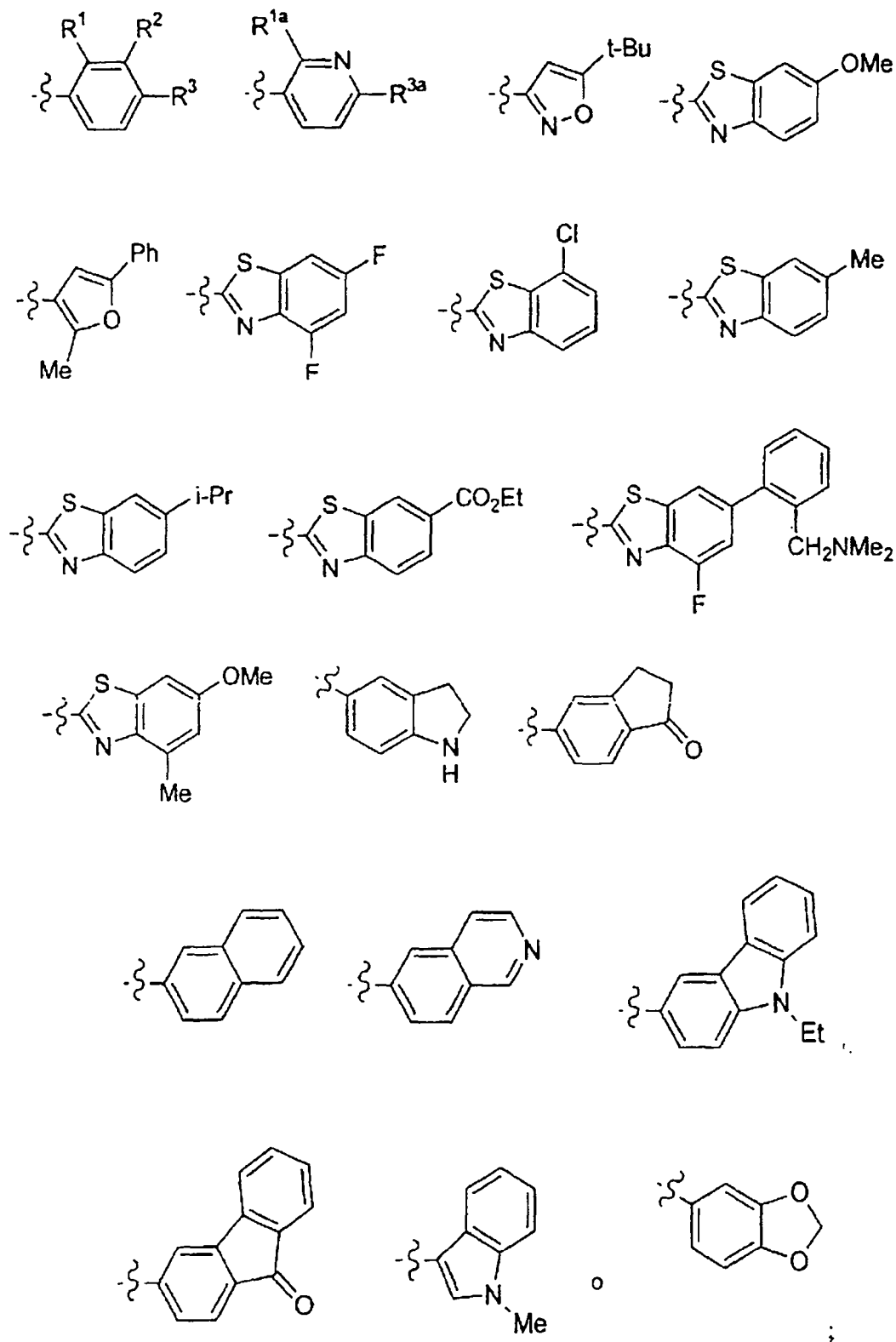
R^c es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, o alquilo C₁₋₄; y

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

con la condición de que cuando el anillo D sea 2,3-dihidroindol-1-ilo, el anillo A sea distinto de tiazolilo.

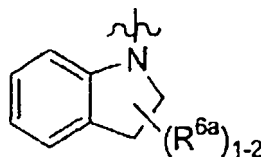
En una duodécima realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (Ia), dentro del alcance de la undécima realización, en la que:

el anillo A es



R¹ es H o F;

R^{1a} es



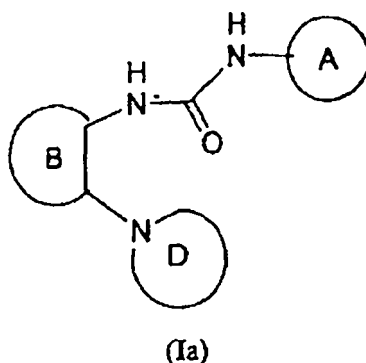
o fenoxi sustituido con 0-2 R^e;

R² es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, isopentoxi, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, NO₂, CF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-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, benzoxi o 4-CO₂Me-benzoxi

R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*t*-Bu, isopentoxi, neohehexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCF₃, NH₂, NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH₂NMe₂, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(4-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*t*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₃CO₂Et, -O(CH₂)CO₂Me, -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, 3-OMe-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, 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-(*t*-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, (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-dioxaborolanillo o -OP(O)(OEt)₂; y

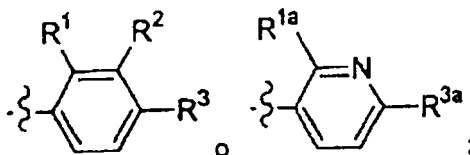
R^{3a} es CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi.

En una decimotercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):

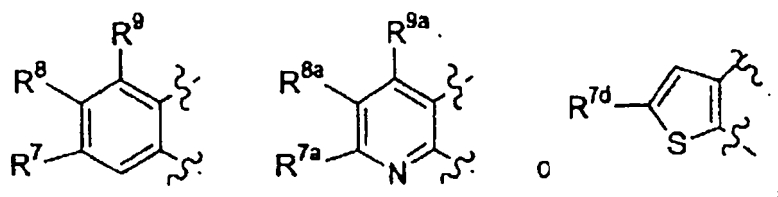


o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

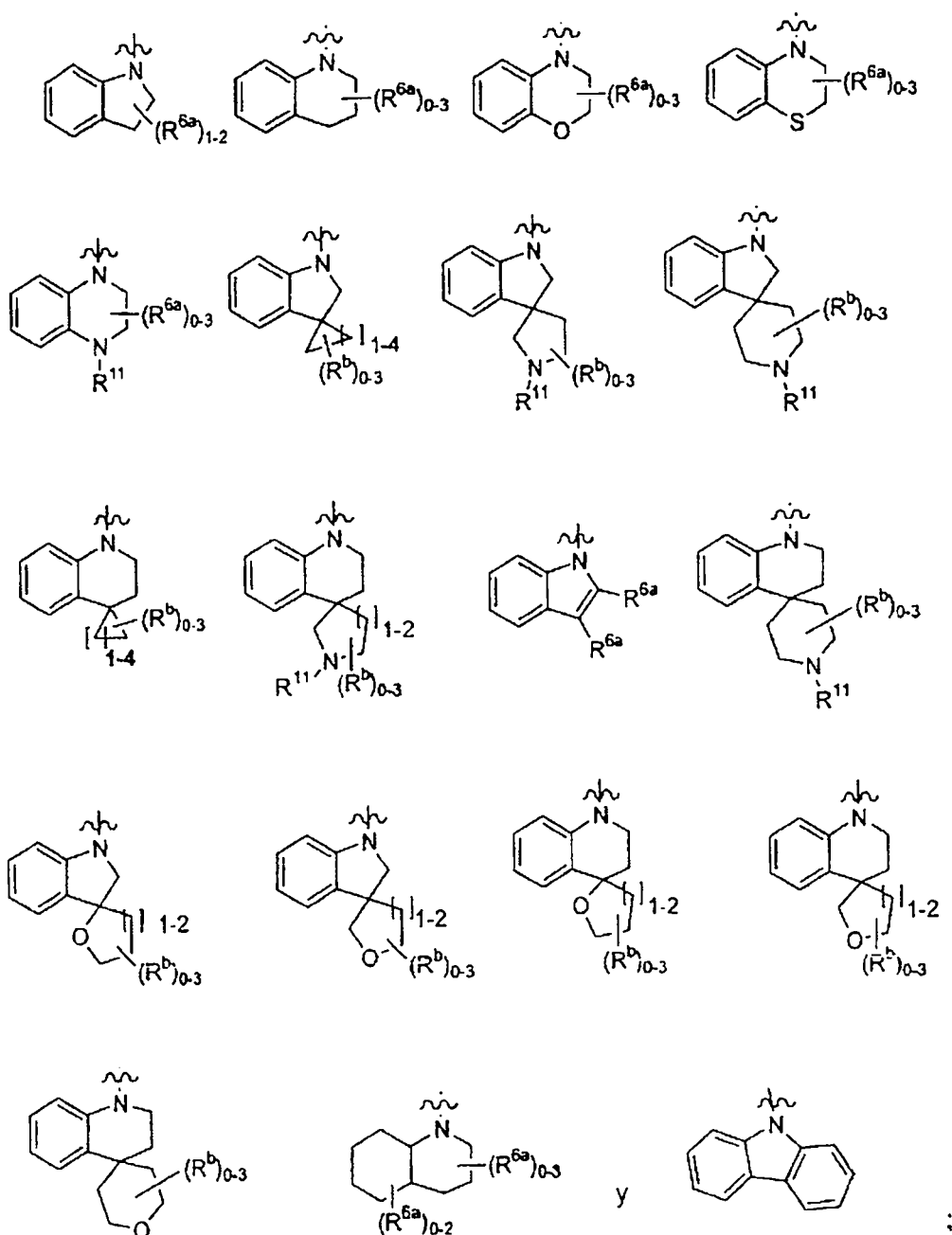
el anillo A es



el anillo B es



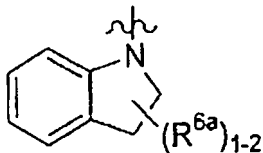
el anillo D se selecciona entre:



en la que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-1 R^{6a} ;

R¹ es H o F;

R^{1a} es



o fenoxi sustituido con 0-2 R^e;

R² es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, isopentoxi, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, NO₂, CF₃, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-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 o 4-CO₂Me-benzoxi;

R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, OBu, O-*t*-Bu, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCF₃, NH₂, NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH₂NMe₂, -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(4-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, 1-CH₂OH-ciclopropilo, ciclohexilo, Ph, 2-CH₂OH-fenilo, 2-CH₂N(Me)₂-fenilo, 3-CH₂N(Me)₂-fenilo, 4-CH₂N(Me)₂-fenilo, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-fenilo, fenoxi, Bn, 3-OMe-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, 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-(*t*-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, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 1-CO₂Me-ciclopropilo, 1-CH₂OMe-ciclopropilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo, 1-CO₂Me-ciclohexilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanillo o -OP(O)(OEt)₂;

R³ es H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄;

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, 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)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, COPh, CO₂Me, CO₂Bn, -CH₂CO₂Me, -CH=CHCO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, Ph, Bn, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo o -Si(Me)₃;

R⁷, R^{7a}, y R^{7d} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe o NHMe;

R⁸ y R^{8a} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, F, Cl o CN;

R⁹ y R^{9a} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, F, Cl o CN;

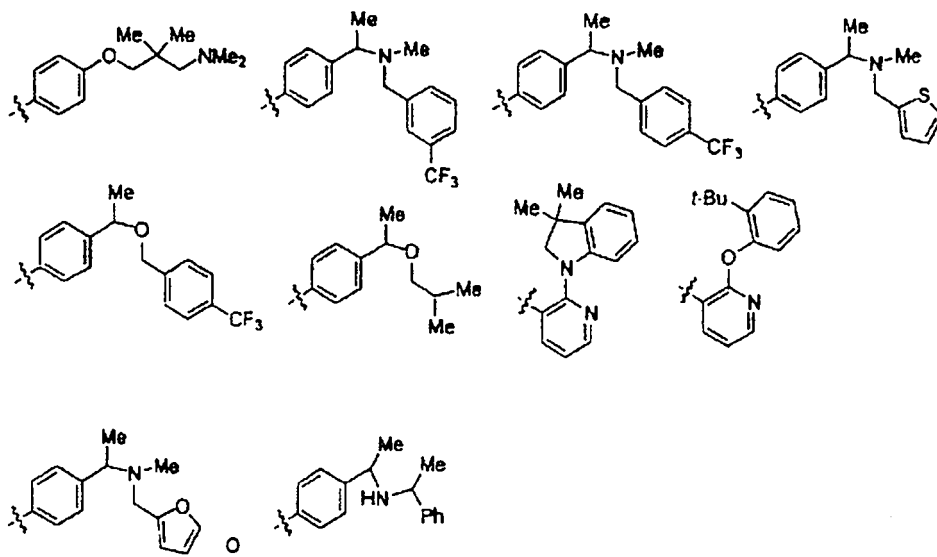
R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece, Me, *i*-Pr, *i*-Bu, *t*-Bu, Bn, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CO(*i*-Pr), CO₂Me, CO₂Et, CO₂Bn, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CONH(*i*-Pr) o SO₂(*i*-Pr); R^b es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, o C₁₋₄ alquiloxi; y

R^e es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃ o alquiloxi C₁₋₄.

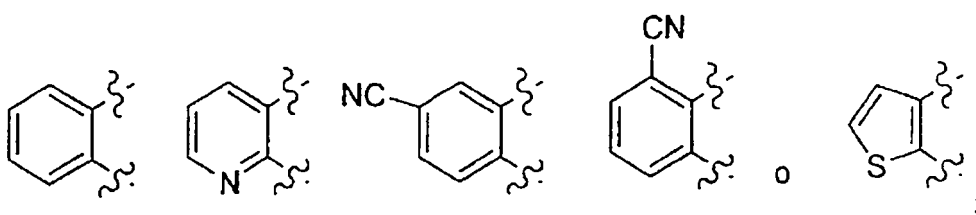
ES 2 328 716 T3

En una decimocuarta realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (Ia), dentro del alcance de la decimotercera realización, en la que:

el anillo A es 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-NMe₂-Ph, 4-COMe-Ph, 4-CH(OH)Me-Ph,

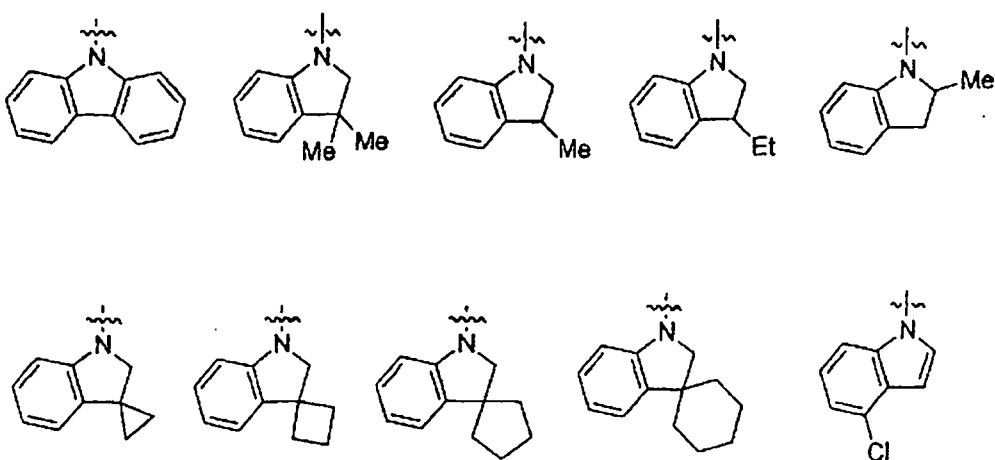


el anillo B es

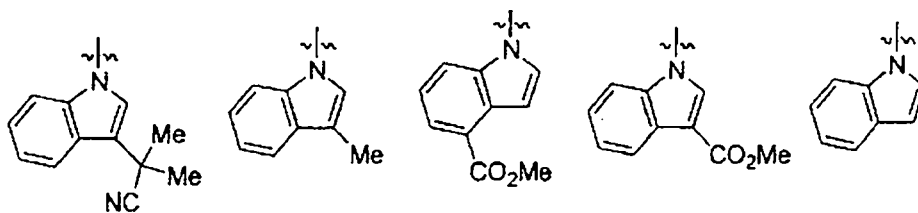


y

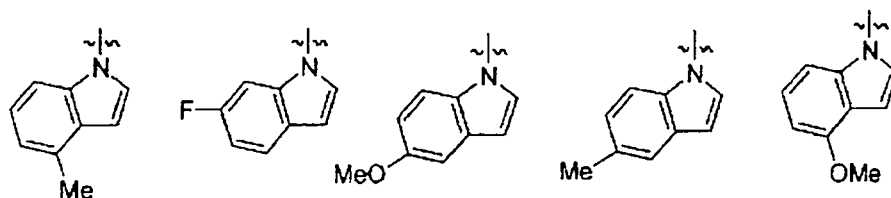
el anillo D se selecciona entre:



5

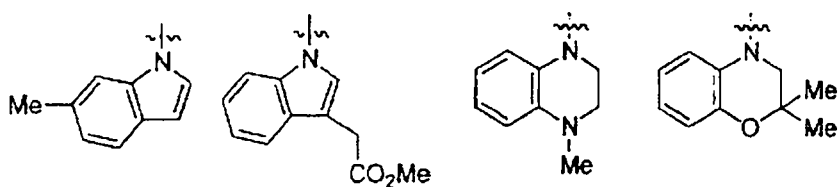


10



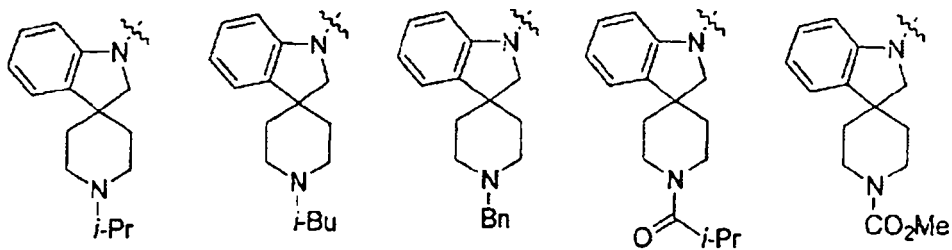
15

20



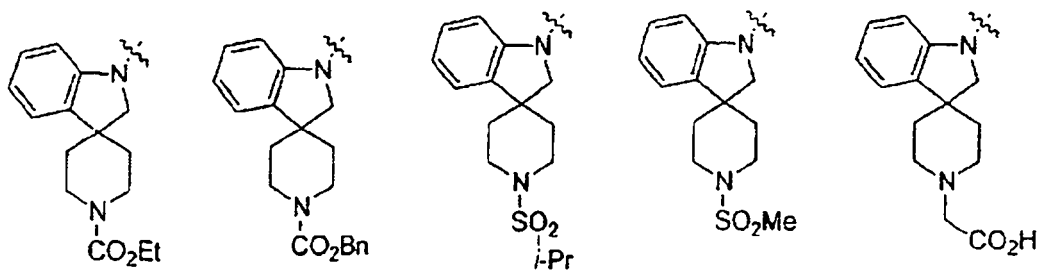
25

30



35

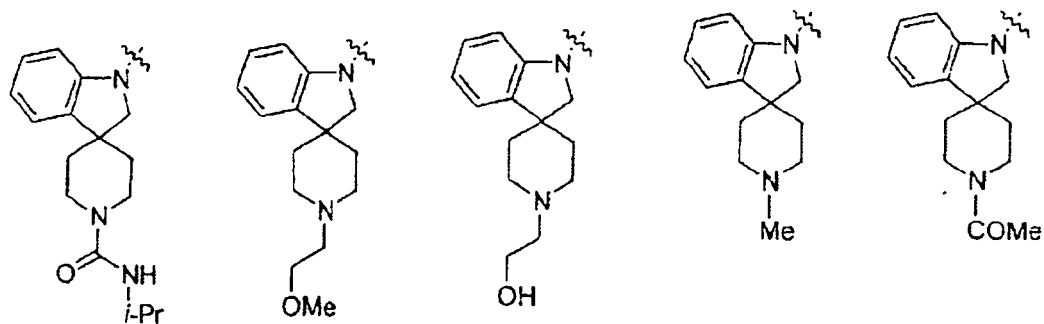
40



45

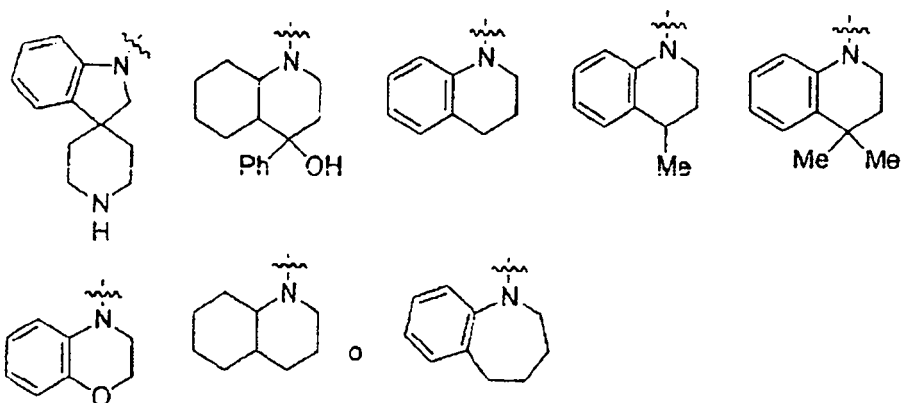
50

55



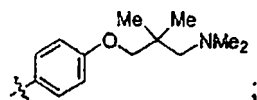
60

65

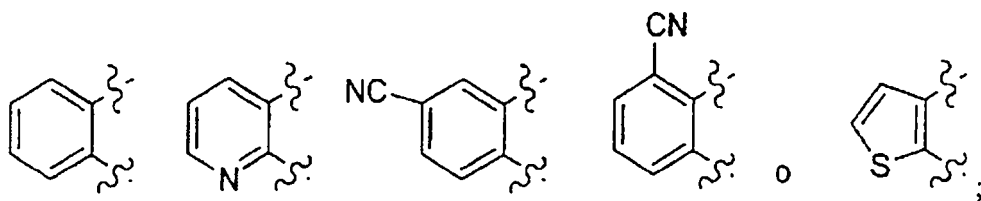


En una decimoquinta realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (Ia), dentro del alcance de la decimotercera realización, en la que:

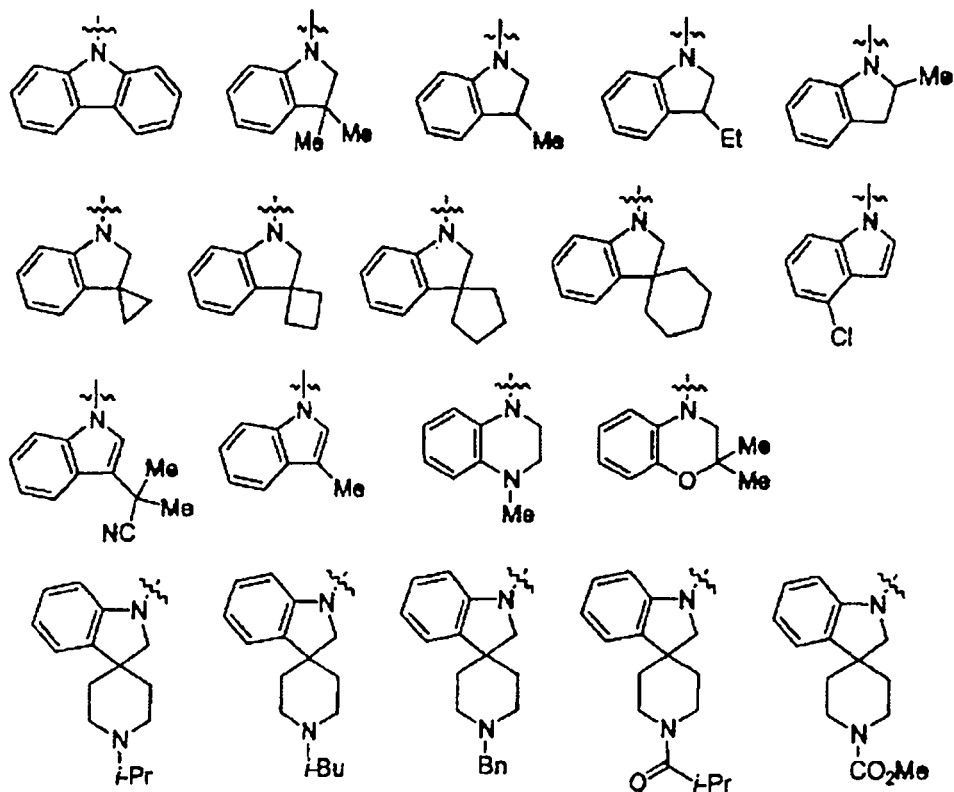
el anillo A es 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-NMe₂-Ph, 4-COMe-Ph o

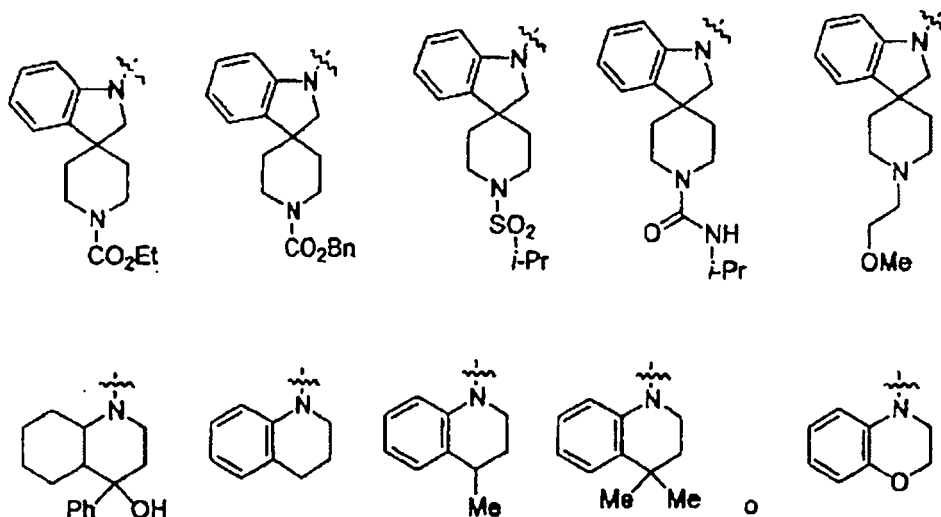


el anillo B es



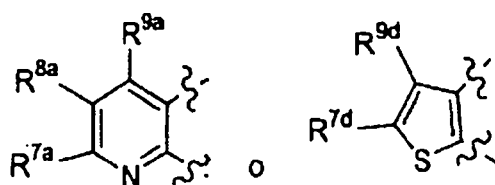
el anillo D se selecciona entre:



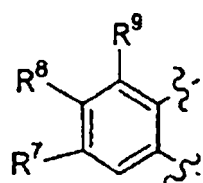


En una decimosexta realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos indicados en la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable, o una forma de solvato de los mismos.

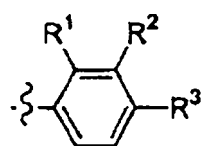
En otra realización, la presente invención incluye compuestos en el que: el anillo B es



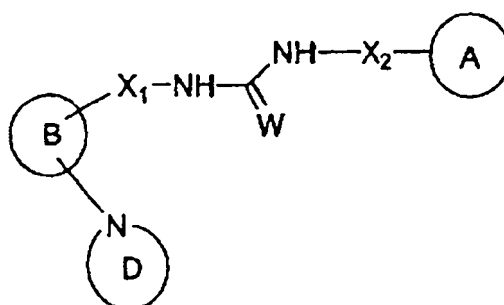
En otra realización, la presente invención incluye compuestos en los que: el anillo B es



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



En otra realización, la presente invención proporciona, *inter alia*, un compuesto de Fórmula (II):



(II)

ES 2 328 716 T3

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, del mismo, en la que:

el anillo A es carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R¹, o un heterociclo de 4 a 14 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N, N R¹¹ y S(O)_p en el que dicho heterociclo está

sustituido con 0-5 R¹;

el anillo B es fenilo sustituido con 0-4 R⁷, naftilo sustituido con 0-5 R⁷, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, S(O)_p y O, en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-5 R⁷;

el anillo D es un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: además del átomo de N mostrado, átomos de carbono y 0-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, S(O)_p, Si y O, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^{6a};

W es O o S;

X₁ y X₂ son, independientemente cada vez que aparece, X es -(CR¹⁶R¹⁷)_s-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tCR¹⁶=CR¹⁶(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tC=(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tO(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tNR¹⁴(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tC(O)(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tC(O)O(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tOC(O)(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tC(O)NR¹⁴(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tS(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tS(O)(CR¹⁶R¹⁷)_s-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tS(O)₂(CR¹⁶R¹⁷)_r-, -(CR¹⁶R¹⁷)_tSO₂NR¹⁴(CR¹⁶R¹⁷)_r- o -(CR¹⁶R¹⁷)_tNR¹⁴SO₂(CR¹⁶R¹⁷)_r-;

R¹ es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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, -C(O)NR¹⁴(CR^fR^f)_tNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-OC(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)R^d, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)OR^h, -NR¹⁴(CR^fR^f)_nC(O)R^d, -NR¹⁴CO(CR^fR^f)_nOR^c, -(CH₂)_r-CR¹³(=NOR^c), -S(O)_pNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴S(O)_pNR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴S(O)_pR^d, -S(O)₂CF₃, -S(O)₂R^d, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno 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 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

Como alternativa, dos R¹ sobre 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 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre 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;

como alternativa, dos R¹ sobre el mismo átomo de carbono se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre 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;

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, =O, F, Cl, Br, I, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -(CR^fR^f)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)₂R^d, -Si(Me)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilo 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, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, y junto con el átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;

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

R⁷ es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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)₂R^d, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

como alternativa, dos R⁷ sobre 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 en el anillo seleccionados entre O, N, NR^{7b} y S(O)_p, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^{7c};

5 R^{7b} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)C(O)-, fenil-C(O)-, bencil-C(O)-, bencil-S(O)₂-, (alquil C₁₋₄)NHC(O)-, (alquil C₁₋₄)₂NC(O)-, fenil-NHC(O)-, bencil-NHC(O)-, (alquil C₁₋₄)-S(O)₂-, fenil-S(O)₂-, fenilo sustituido con 0-3 R^b o bencilo sustituido con 0-3 R^b;

10 R^{7c} es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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;

15 R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece, H, 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), -(CR¹R¹)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR¹R¹)_r-fenilo o -(CR¹R¹)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b, y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p;

25 R¹² es, independientemente cada vez que aparece, 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)_lOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_lOC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_lOC(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), -(CH₂)_n-(arilo C₆₋₁₀) o -(CH₂)_n-heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dichos 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R¹³ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

35 como alternativa, R¹² y R¹³, cuando se unen 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

40 R¹⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^{14a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^g o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;

45 R^{14a} es, independientemente cada vez que aparece, 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;

50 R¹⁶ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -(CH₂)_r-C(O)R^c, -(CH₂)_r-CO₂R^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -(CH₂)_r-OC(O)NR¹²R¹³, -(CH₂)_r-NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -NR¹⁴S(O)_pNR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴SO₂R^d, -S(O)₂CF₃, -S(O)₂R^d, -S(O)₂R^d, 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 0-5 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

55 R¹⁷ es, independientemente cada vez que aparece, H, OH, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

como alternativa, R¹⁶ y R¹⁷ se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre 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 como alternativa, dos grupos R¹⁶ sobre 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 entre 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;

65 R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^c;

R^b es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CH_2)_r-C(O)OR^c$, $-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo 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 , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e ;

R^c es, independientemente cada vez que aparece, H, $-OP(O)(OEt)_2$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^e , alquilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^e , alquilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^e , $-(CR^fR^f)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^e , $-(CR^fR^f)_r$ -arilo C_{6-10} 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 entre N, NR^f , O y $S(O)_p$ en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

R^d es, independientemente cada vez que aparece, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

R^e es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, $-(CH_2)_r-OR^f$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^f$, $-(CH_2)_r-C(O)OR^f$, $-NR^{14}C(O)R^f$, $-(CH_2)_r-(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $NR^{14}SO_2CF_3$, $-NR^{14}SO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^g , alquilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , alquilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

R^g es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, OR^f , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-SO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^fSO_2CF_3$, $-NR^fSO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-6} o alquilo C_{2-6} ;

R^h es, independientemente cada vez que aparece, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-2 R^g ;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

s, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

t, cada vez que aparece, se selecciona entre 1, 2, 3 y 4.

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, o forma de solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevos procedimientos para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable, o forma de solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo intermedio para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable, o una forma de solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agentes de apertura del canal de potasio, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores de intercambiador de hidrógeno sódico, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes anti-inflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de sustitución de hormonas, moduladores de receptor de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes anti-infecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el precondicionamiento isquémico y/o aturdimiento de miocardio o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente anti-hipertensor, un agente anticoagulante, un agente antiagregante plaquetario, un agente de inhibición de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante del canal de calcio, un agente hipocolesterolémante/hipolipémante o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenac, sulfipirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, ximelagatrán, disulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular 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 entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor ET, antagonistas del receptor dual ET/AII e inhibidores de vasopectidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur o un agente antitrombótico seleccionado entre anticoagulantes seleccionados entre inhibidores de trombina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa, y agentes antiagregantes plaquetarios seleccionados entre bloqueantes 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 agente o los agentes terapéuticos adicionales son un agente antiagregante plaquetario 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 antiagregante plaquetario clopidogrel.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el uso en la modulación de la actividad plaquetaria.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

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

En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo constituido por angina inestable, un síndrome coronario agudo, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, arteriopatía oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar y trombosis que se produce por (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) circulación extracorporea, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que se expone sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un paciente que necesita tratamiento para trastorno tromboembólico.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico en el que el medicamento comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales, el agente o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre agentes de apertura del canal de potasio, bloqueantes del canal de potasio, inhibidores de intercambiador de hidrógeno sódico, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes anti-inflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de sustitución de hormonas, moduladores de receptor de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antitumorales, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de hormona de crecimiento, miméticos tiroideos, agentes anti-infecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes hipocolesterolémantes/hipolipémantes y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento de miocardio o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de medicamento para el uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el medicamento comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales, el agente o los agentes terapéuticos adicionales se

seleccionan entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anticoagulante, un agente antiagregante plaquetario, un agente de inhibición de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante del canal de calcio, un agente hipocolesterolemizante/hipolipemizante o una combinación de los mismos.

En otra realización, el agente o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina; ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenac, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, ximelagatran fundido, disulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa, una combinación de los mismos.

En otra realización, el agente o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre un agente antihipertensor seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor ET, antagonistas del receptor dual ET/AII e inhibidores de vasopepsidasa o un agente antitrombótico seleccionado entre un agente antiagregante plaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas de receptor de tromboxano y aspirina, una combinación de los mismos.

En otra realización, el agente o los agentes terapéuticos adicionales son un agente antiagregante plaquetario o una combinación de los mismos.

En otra realización, el agente o los agentes terapéuticos adicionales son el agente o los agentes antiagregantes plaquetarios clopidogrel y/o aspirina.

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un artículo de fabricación novedoso 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 indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

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

- (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.

En otra realización, la presente invención proporciona un artículo de fabricación novedoso, 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 indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico.

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

- (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.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin alejarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención señalados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También se tiene que entender que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, cualquier elemento de una realización tiene por objeto combinarse con todos y cada uno de los elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

10 Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activa o racémica. Se sabe bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También pueden estar presentes isómeros geométricos dobles enlaces tales como olefinas y dobles enlaces C=N en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se incluyen en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención y los intermedios preparados en ellos se consideran parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran 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 el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

Preferiblemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es menor de aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750 u 800 gramos por mol. Preferiblemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 800 gramos por mol. Más preferiblemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 750 gramos por mol. Aún más preferiblemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 700 gramos por mol.

El término “sustituido”, como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos sobre el átomo indicado se reemplaza por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Cuando se dice que un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se entiende que el átomo de carbono del grupo carbonilo o un átomo de carbono del doble enlace es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillos, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos de la presente invención. Los isótopos incluyen los 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 los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, éstos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para producir otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados abarcan tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^{2b}, R^{8b}, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R^{2b}, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con tres grupos R^{2b} y R^{2b} se selecciona independientemente cada vez que aparece entre la definición de R^{2b}. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se muestra sin indicar el átomo a través del cual se une dicho sustituyente con el resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente pueden unirse a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en el presente documento, “alquilo” o “alquilenos” pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁-C₁₀” (o alquilenos) pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por

ejemplo, “alquilo C₁-C₆” representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, 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-metil-pentilo.

5 “Alquenilo” o “alquenileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer 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. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 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.

10 “Alquinilo” o “alquinileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer 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, incluyendo sistemas de anillos mono-, bi- o policíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplo de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

20 “Alcoxi” o “alquiloxi” representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Por ejemplo, “alcoxi C₁-C₆” (o alquiloxi) pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. Análogamente, “alquiltio” o “tioalcoxi” representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente azufre; por ejemplo metil-S-, etil-S- y similares.

25 “Halo” o “halógeno”, como se usa en el presente documento, se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo; y “contraión” se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

30 “Haloalquilo” pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo -C_vF_w en el que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)). Los ejemplos de haloalquilo incluyen; pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen “fluoroalquilo” que pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

35 “Haloalcoxi” o “haloalquiloxi” representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Por ejemplo, “haloalcoxi C₁-C₆” pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares. Análogamente, “haloalquiltio” o “tiohaloalcoxi” representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

40 Como se usa en el presente documento, “carbociclo” pretende indicar cualquier grupo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 estable, pudiendo estar cualquiera de ellos saturado, parcialmente insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, 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). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo y indanilo. Cuando se usa el término “carbociclo”, éste pretende incluir “arilo”.

45 Como se usa en el presente documento, el término “carbociclo bicíclico” o “grupo carbocíclico bicíclico” pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado con 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 unirse a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y indanilo.

50 Como se usa en el presente documento, el término “arilo”, “arilo C₆-C₁₀” o “resto aromático” pretende indicar 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 otra cosa, el “arilo”, “arilo C₆-C₁₀” o “resto aromático” puede estar sin sustituir o sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados entre 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 el presente documento, el término “heterociclo” o “grupo heterocíclico” pretende indicar 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 estable que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que consta de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente para dar -NO-, -SO- o -SO₂-. El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente 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, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Cuando se usa el término “heterociclo”, éste pretende incluir heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, el término “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende indicar un hidrocarburo aromático, monocíclico y policíclico, estable, que incluye al menos un heteroátomo como miembro del anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Son grupos heteroarilo preferidos anillos aromáticos, heterocíclicos, estables, monocíclicos de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclicos de 7, 8, 9 ó 10 miembros, que constan de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, NH, O y S. Debe apreciarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los 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, benzimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, S-óxido de 2,3-dihidrobenzotienilo, S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotienilo, benzoxazolin-2-onilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isatinoilo, 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-quinolizínilo, 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 sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo bicíclico” o “grupo heterocíclico bicíclico” pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consta de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo 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 heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado con 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 (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo sea un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado 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, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1.

5 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 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.

10 También se incluyen compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los carbociclos o heterociclos anteriores.

También se incluyen anillos puenteados en la definición de carbociclo o heterociclo. Un anillo puentado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) une dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Debe apreciarse que un puente siempre convierte a un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se puentea un anillo, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

20 Como se usa en el presente documento, el término “grupo grupo de amina” se refiere a cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que es estable para un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que se ajustan a estos criterios incluyen los indicados en Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” John Wiley & Sons, Nueva York (1991) y “The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (Fmoc); (1) tipos de acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) tipos de carbamato aromático tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamato alifático tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) tipos de carbamato de alquilo cíclico tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos de alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialkilsilano tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinilo; y (8) tipos de alquilo tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y tipos de trialkilsilano tales como trimetilsilano.

35 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

40 Como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos descritos en el que el compuesto de partida se modifica mediante la fabricación de sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir 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, isetiónico y similares.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre 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; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA. 1985, p. 1418.

60 Los compuestos de la presente invención, y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica, en el que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y como consecuencia se redistribuyen los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, siempre que puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener isómeros *trans* y *cis* y pueden contener uno o más centros quirales, existiendo de esta manera en formas enantioméricas y diastereoméricas. La invención incluye todos estos isómeros, así como mezclas de isómeros *cis* y *trans*, mezclas de diastereómeros 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 entiende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar

racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, éstos pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma libre o de hidrato.

5 En el presente documento también se proporcionan compuestos radiomarcados de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos se reemplazan por un isótopo radiactivo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ^{13}C o por ^{14}C ; e isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio). Dichos compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como reactivos para determinar la capacidad de un agente farmacéuti-
10 co potencial de unirse a proteínas o receptores diana, o para compuestos de formación de imágenes de la presente invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención, después de su preparación, se aíslan y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99% del compuesto de la presente invención (“sustancialmente puro”), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento.
15 Dichos compuestos “sustancialmente puros” también se incluyen en el presente documento como parte de la presente invención.

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza 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-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.
20

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la presente invención también están dentro del ámbito de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.
25

Como se usa en el presente documento, “tratar” o “tratamiento” incluye el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga;
30 (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

“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 P2Y_1 . “Cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir P2Y_1 . La combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, inhibición de P2Y_1) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos en forma de un agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones sub-óptimas de los compuestos. La sinergia puede estar en términos de baja citotoxicidad, mayor efecto antitrombótico o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.
35 40

La presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
45

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a medios aceptados generalmente en la técnica para la liberación de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que están dentro del alcance de los especialistas en la técnica. Éstos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se formule; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración deseada de la composición; y la indicación terapéutica que se persiga. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos distintos además del agente activo, tales como ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por varias razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los especialistas en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed.
50 55

Las abreviaturas que se usan en el presente documento se definen como sigue: “1 x” para una vez, “2 x” para dos veces, “3 x” para tres veces, “°C” para grados centígrados, “equiv.” 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 u horas, “ta” para temperatura ambiente, “atm” para atmósfera, “psi” para libras por pulgada cuadrada, “conc.” para concentrado, “sat.” para saturado, “PM” para peso molecular, “p.f.” para punto de fusión, “EM” o “Espec. de Masas” para espectrometría de masas, “IEN” para espectroscopía de masas con ionización por electropulverización, “AR” para alta resolución, “CL-EM” para cromatografía líquida con espectrometría de masas, “HPLC” para cromatografía líquida a alta presión, “RP HPLC” para HPLC de fase inversa, “TLC” para cromatografía de capa fina, “RMN” para
60 65

ES 2 328 716 T3

espectroscopía por resonancia magnética nuclear, “¹H” para protón, “ δ ” para delta, “s” para singlete, “d” para doblete, “t” para triplete, “c” para cuadruplete, “m” para multiplete, “a” para ancho, “Hz” para hertzio, “tlc” para cromatografía de capa fina, y “ α ”, “ α ”, “R”, “S”, “E” y “Z” son designaciones estereoquímicas familiares para un especialista en la técnica.

5	Me	metilo
	Et	etilo
10	MeOH	metanol
	EtOH	etanol
	<i>i</i> -PrOH	isopropanolo
15	Ph	fenilo
	Bn	bencilo
20	<i>t</i> -Bu	butilo terciario
	AcOH	ácido acético
	EtOAc	acetato de etilo
25	2MeS-ADP	2 metiltio adenosín difosfato
	ADNc	ADN complementario
30	DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	dimetil formamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
35	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
40	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
	DIEA	dietilpropil amina
45	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
	FBS	Suero Bovino Fetal
50	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
	D-PBS	Dulbecco's Phosphate Buffered Saline
	Pd/C	paladio sobre carbono
55	SCX	Intercambiador Cationico Fuerte
	THF	tetrahidrofurano
60	TFA	ácido trifluoroacético
	TRIS	tris (hidroximetil)aminometano
65	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 proporciones de la solución expresan una relación en volumen, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de acuerdo con el método de Still (Still, W. C. *et al.* J. Org. Chem. 1978,43,2923).

5 Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por varias rutas conocidas por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química sintética orgánica, o por variaciones de los mismos que se apreciarán por los especialistas en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se realizan. Se entenderá por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. En algunas ocasiones esto requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Un compendio particularmente útil de procedimientos sintéticos que puede ser aplicable a la preparación de compuestos de la presente invención puede encontrarse en Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: Nueva York, 1989. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se muestran a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de trabajo, se eligen para ser las condiciones convencionales para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un especialista en la técnica. Las restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán muy evidentes para un especialista en la técnica y entonces deben usarse procedimientos alternativos.

También se reconocerá que otra consideración fundamental en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección sensata del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una consideración acreditada que describe las muchas alternativas para el practicante cualificado es Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991).

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

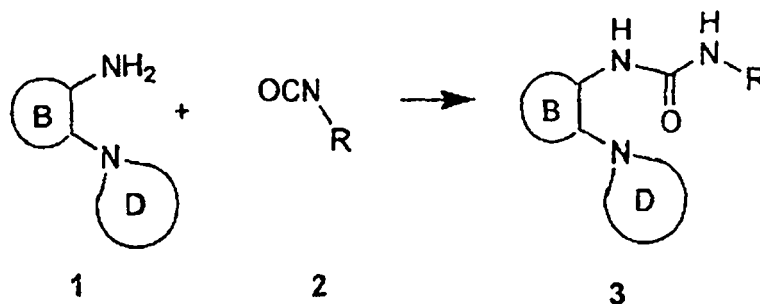
El Esquema 1 describe una preparación en una etapa de ureas sustituidas, a partir del intermedio de amina clave 1. Los isocianatos sustituidos están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado por procedimientos conocidos por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica. La reacción de un isocianato 2 con la amina 1 típicamente se realiza a temperaturas comprendidas entre 20°C y 80°C en una diversidad de disolventes tales como tetrahidrofurano, dicloroetano o dioxano.

Esquema 1

50

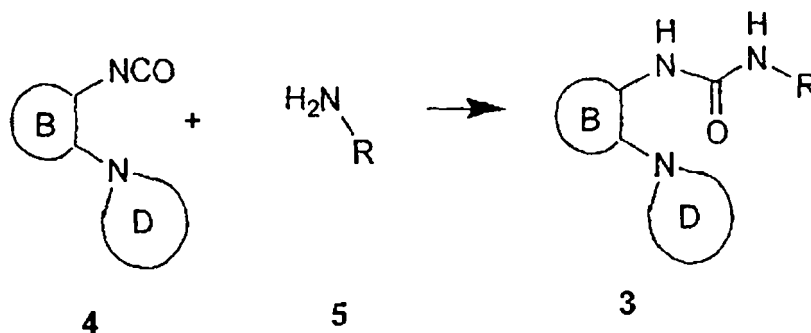
55

60



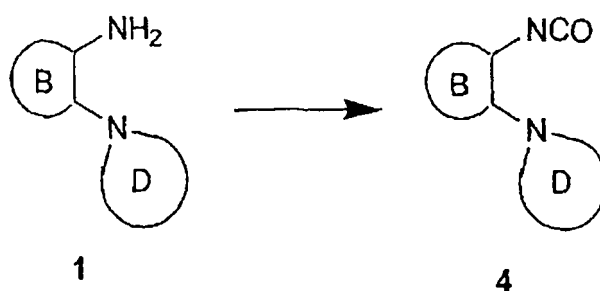
El Esquema 2 describe una preparación de ureas sustituidas a partir del intermedio de isocianato clave 4. Las anilinas sustituidas y heteroaromáticos amino-sustituidos están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado por procedimientos conocidos por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica. La reacción del isocianato 4 con la anilina 5 típicamente se realiza a temperaturas comprendidas entre 20°C y 80°C en una diversidad de disolventes tales como tetrahidrofurano, dicloroetano o dioxano.

Esquema 2



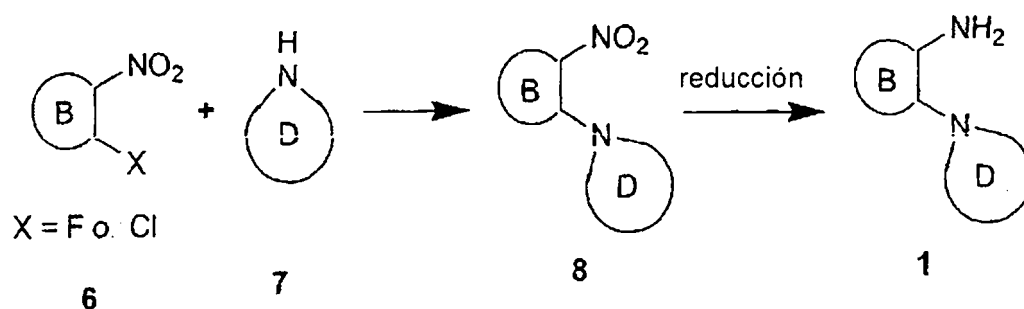
El Esquema 3 resume la preparación del intermedio de isocianato clave 4. Las anilinas 1, preparadas de acuerdo con los Esquemas 4 y 5, pueden tratarse con un equivalente de fosgeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano, dicloroetano o tolueno, para producir el isocianato correspondiente. Los equivalentes de fosgeno incluyen difosgeno, trifosgeno, carbonil diimidazol, cloroformiato de triclorometilo y carbonato de disuccinimidilo.

Esquema 3



El Esquema 4 resume una posible preparación de derivados de amino 1, que procede por sustitución nucleófila seguida de reducción. Los derivados de nitro arilo o derivados de nitro heteroarilo 6, sustituidos en la posición *orto* con un halógeno (tal como cloro, flúor o bromo), están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica. Pueden hacerse reaccionar con cíclicos que contienen NH 7 como nucleófilos para proporcionar los compuestos correspondientes 8. Las condiciones de reacción típicas implican la reacción de un nucleófilo y un derivado de halonitroarilo/heteroarilo en un disolvente orgánico tal como THF, DMF, tolueno, dioxano o n-butanol, o en condiciones puras, en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, *tert*-butóxido o DIEA, etc. La temperatura de la reacción está habitualmente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Las condiciones de reacción pueden elegirse basándose en la nucleofilicidad de 7 y/o diferencia de halógenos. También puede usarse irradiación y/o calentamiento con microondas a temperaturas superiores para acelerar la velocidad de la reacción. Por ejemplo, cuando 7 es un derivado de tetrahydroquinolina, la reacción $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ puede realizarse con 6 y 7 puros en presencia de 2,4,6-colidina a 250°C con irradiación con microondas.

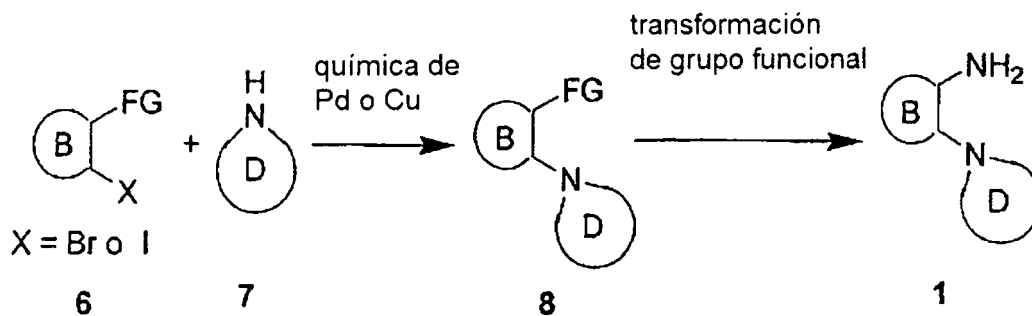
Esquema 4



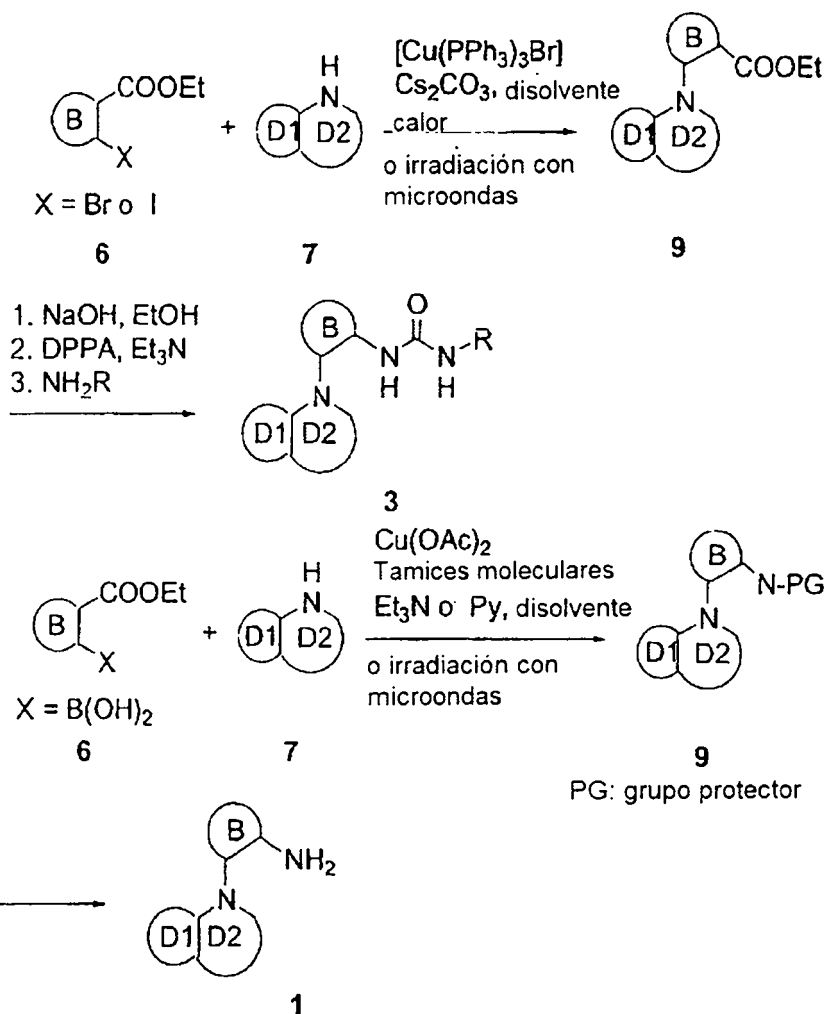
Después de la sustitución nucleófila aromática, el derivado de nitró resultante 8 puede reducirse para dar la anilina correspondiente. Las condiciones típicas incluyen hidrogenación en presencia de un catalizador de metal tal como paladio o platino. Otras condiciones incluyen tratamiento con agentes reductores tales como SnCl_2 o polvo de cinc con cloruro de amonio.

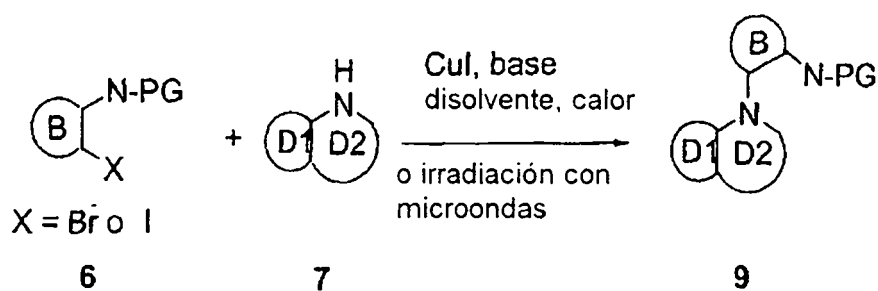
Por otro lado, los intermediarios 1 pueden sintetizarse por química de Cu o Pd (para un compendio bibliográfico, véase Angew. Chem. Int. Ed. 42, 5400-5449) entre haluros de arilo/heteroarilo 1,2-sustituidos y cíclicos que contienen NH 7 seguido de desprotección o transformación funcional como se ejemplifica en el Esquema 5. También puede usarse irradiación con microondas para acelerar la velocidad de la reacción en la etapa de acoplamiento cuando se usa la química de Pd o Cu.

Esquema 5

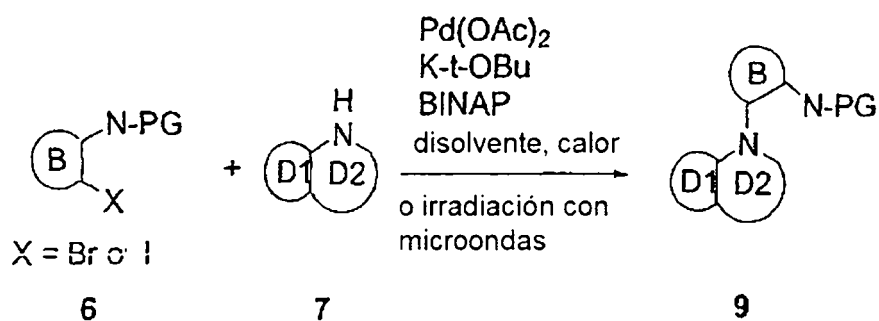
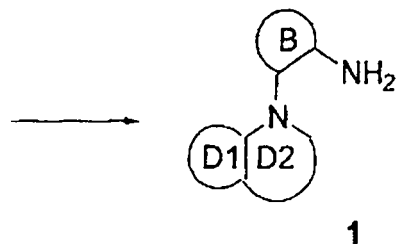


Por ejemplo:

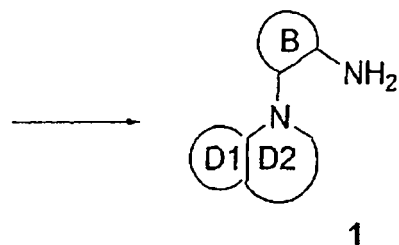




PG: grupo protector

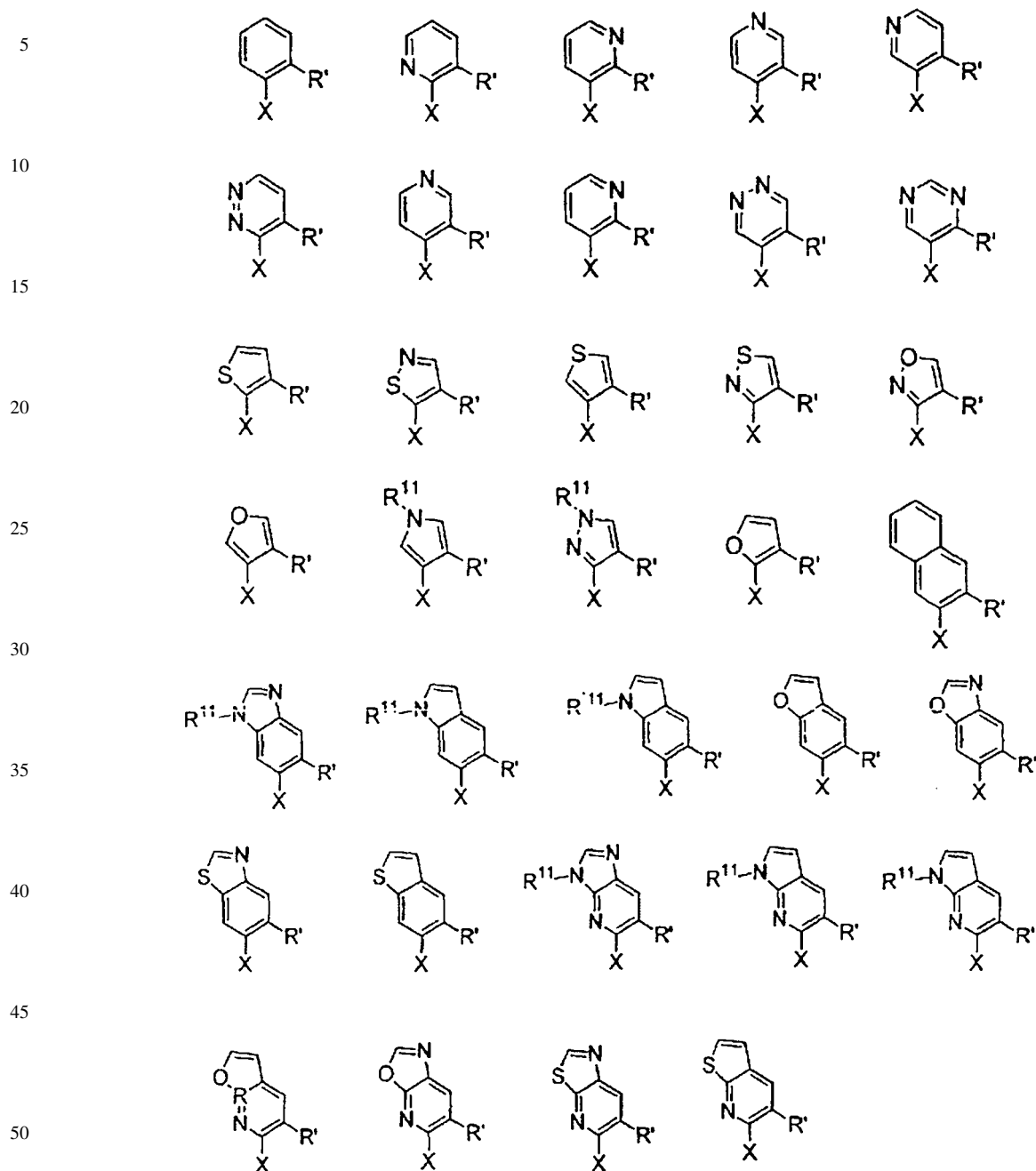


PG: grupo protector



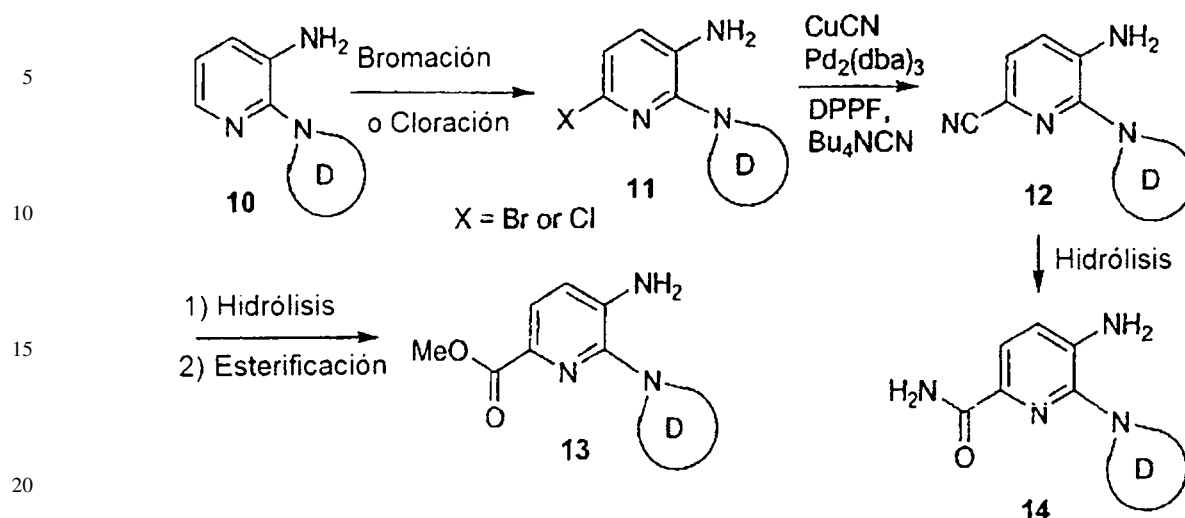
El Esquema 6 ilustra algunos de los intermedios de B halo-arilo, halo-heteroarilo monocíclicos/heterocíclicos que pueden usarse para preparar compuestos de la presente invención. El anillo B está opcionalmente sustituido. Estos intermedios están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. R¹ es NO₂ o N-PG, PG es un grupo protector, y X es halógeno.

Esquema 6



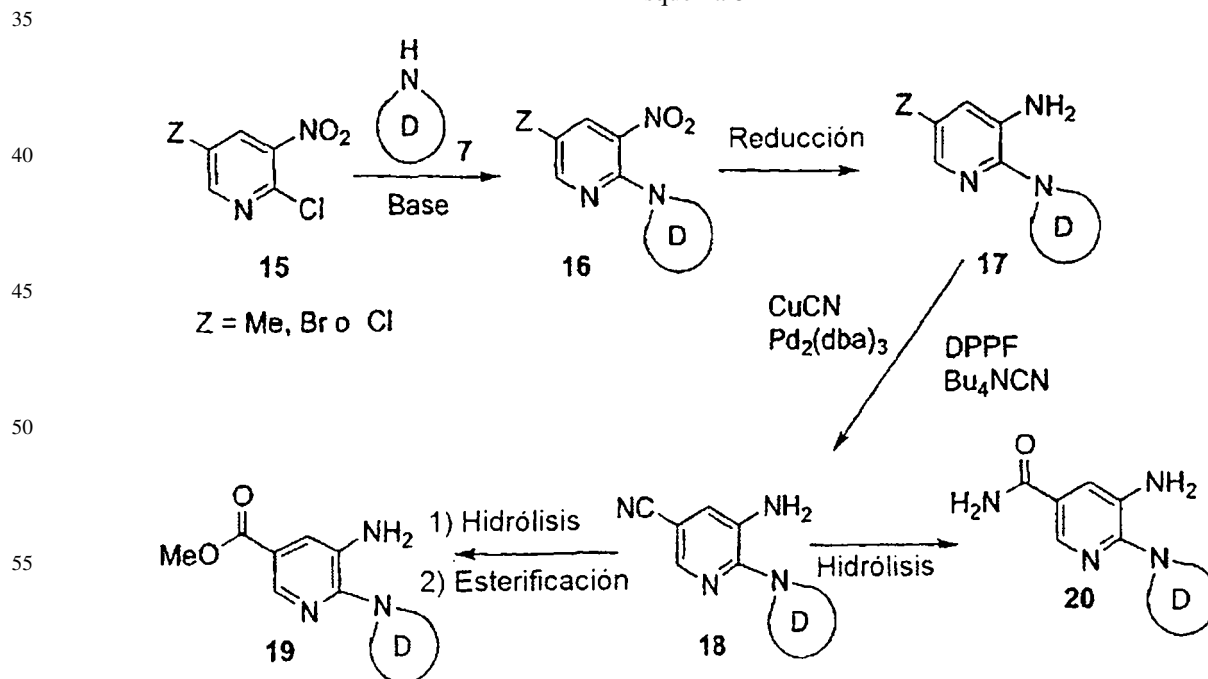
La preparación de piridina aminas sustituidas tales como 11, 12, 13 ó 14 se muestra en el Esquema 7. La piridina anilina 10 preparada como se ha descrito en el Esquema 4 puede bromarse o clorarse usando agentes tales como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimide en un disolvente orgánico tal como DMF. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente por cianación catalizada con metal. Por ejemplo, la reacción del bromuro 11 (X=Br) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenoacetona)-bispaladio, difenilfosfina ferroceno y cianuro de tetrabutilamonio, produce el nitrilo correspondiente 12. El nitrilo resultante puede hidrolizarse para dar el 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 realizarse por tratamiento con trimetilsilil diazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Como alternativa, el nitrilo 12 puede convertirse en el éster correspondiente 13 y la amida 14 por hidrólisis ácida o básica.

Esquema 7



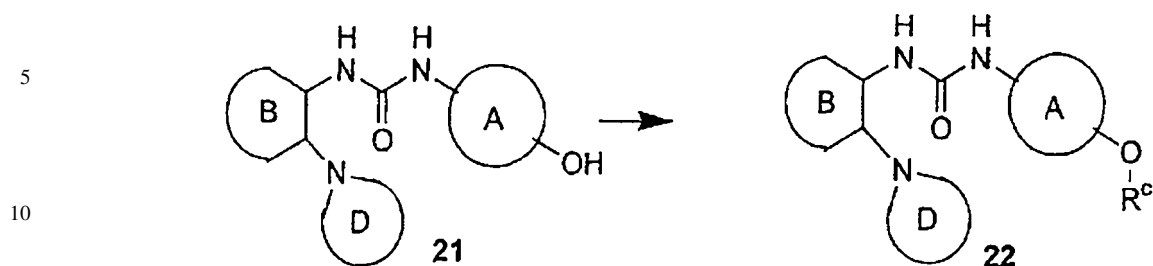
La preparación de piridina aminas sustituidas tales como 16, 18, 19 ó 20 se muestra en el Esquema 8. La nitrilo 15 puede prepararse como se ha descrito anteriormente para el Esquema 4. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente por cianación catalizada con metal. Por ejemplo, la reacción del bromuro 17 (X = Br) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenoacetone)-bispaladio, difenilfosfina ferroceno y cianuro de tetrabutilamonio produce el nitrilo correspondiente 18. El nitrilo resultante puede hidrolizarse para dar el 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 19 puede realizarse por tratamiento con trimetilsilil diazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Como alternativa, el nitrilo 18 puede convertirse en la amida correspondiente 20 por hidrólisis ácida o básica.

Esquema 8



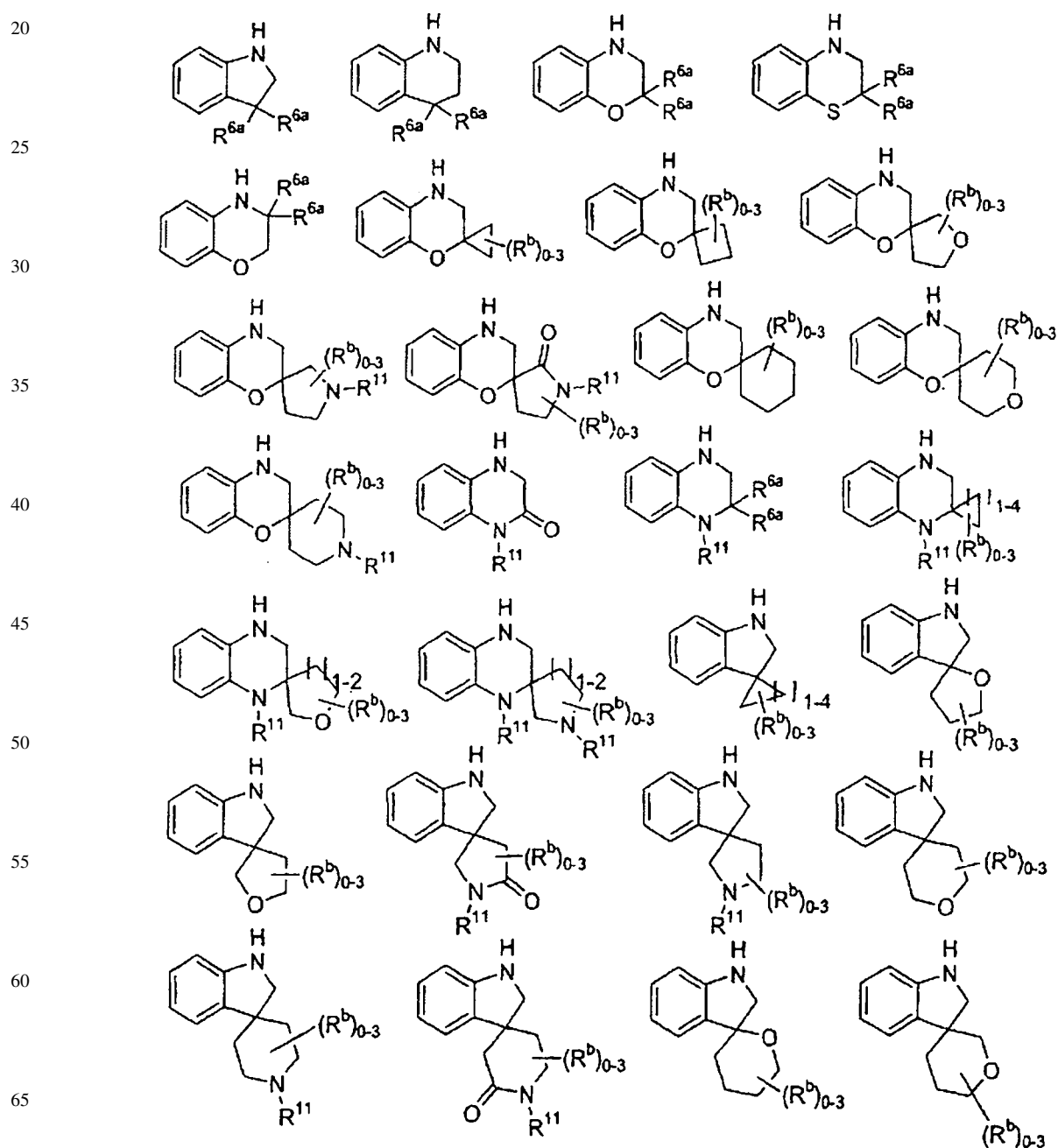
El Esquema 9 describe la funcionalización adicional de la urea 21 para formar 22 por alquilación con alcoholes a través de química de Mitsunobu o por reacción directa con haluros de alquilo. El anillo B y el anillo D están opcionalmente sustituidos. Las condiciones preferidas para la alquilación de dichos fenoles implican 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 trifenilfosfina unida a poliestireno. Las reacciones pueden realizarse en disolventes tales como tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano y de 0°C a 50°C.

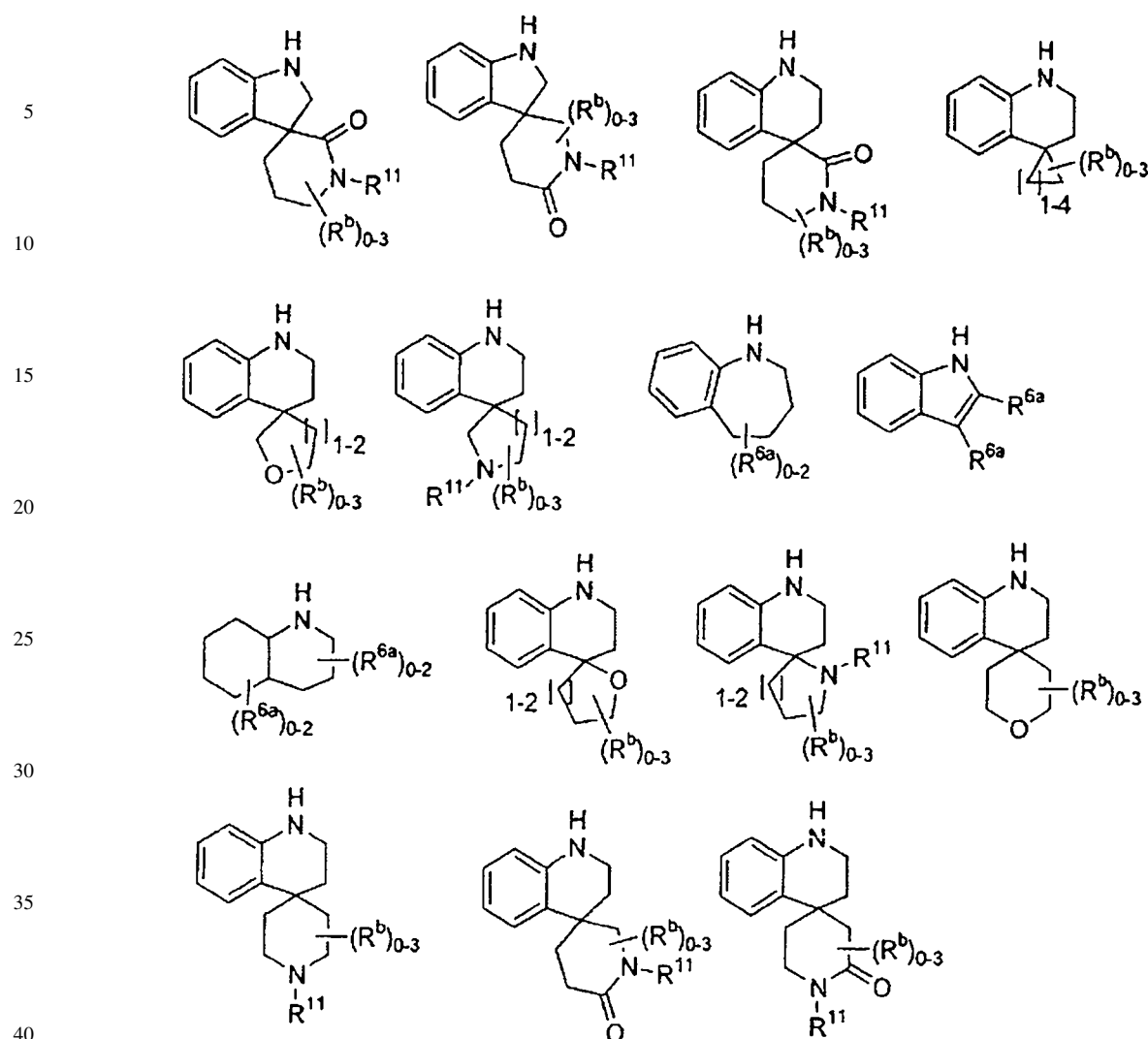
Esquema 9



15 El Esquema 10 ilustra numerosos intermedios D bicíclicos que contienen NH que pueden usarse para preparar compuestos de la presente invención. El anillo fenilo de cada una de las estructuras indicadas a continuación está opcionalmente sustituido.

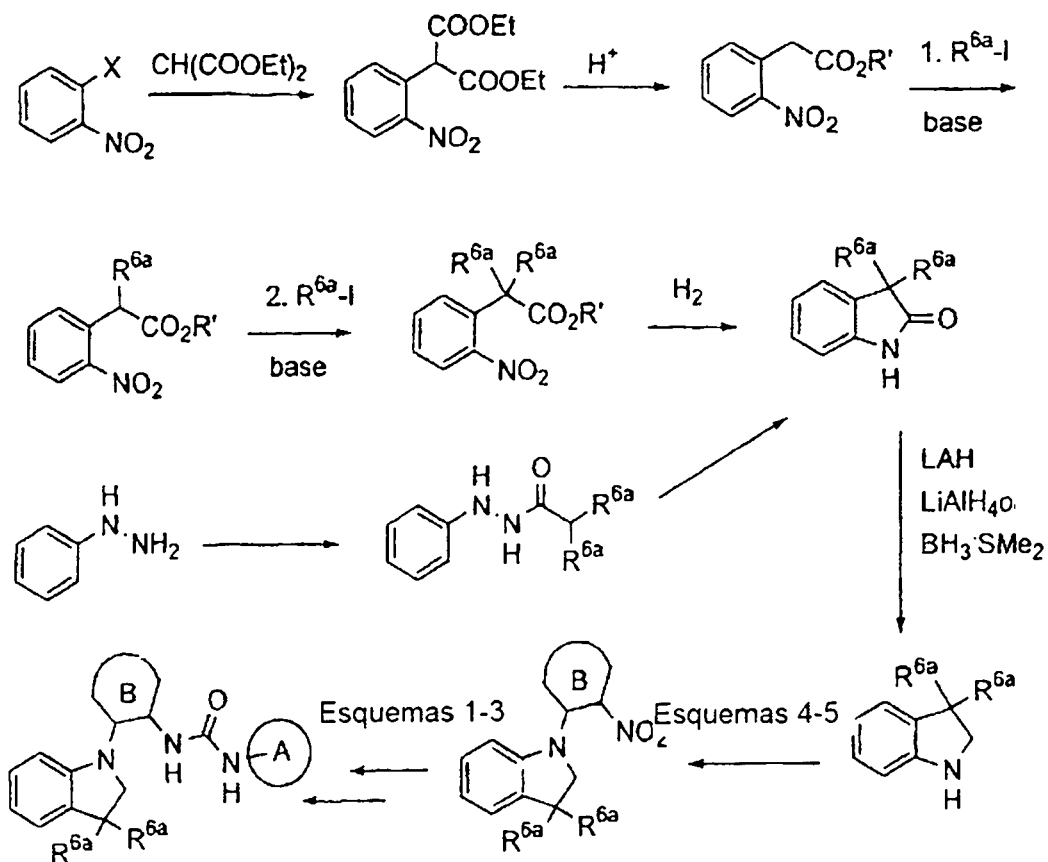
Esquema 10



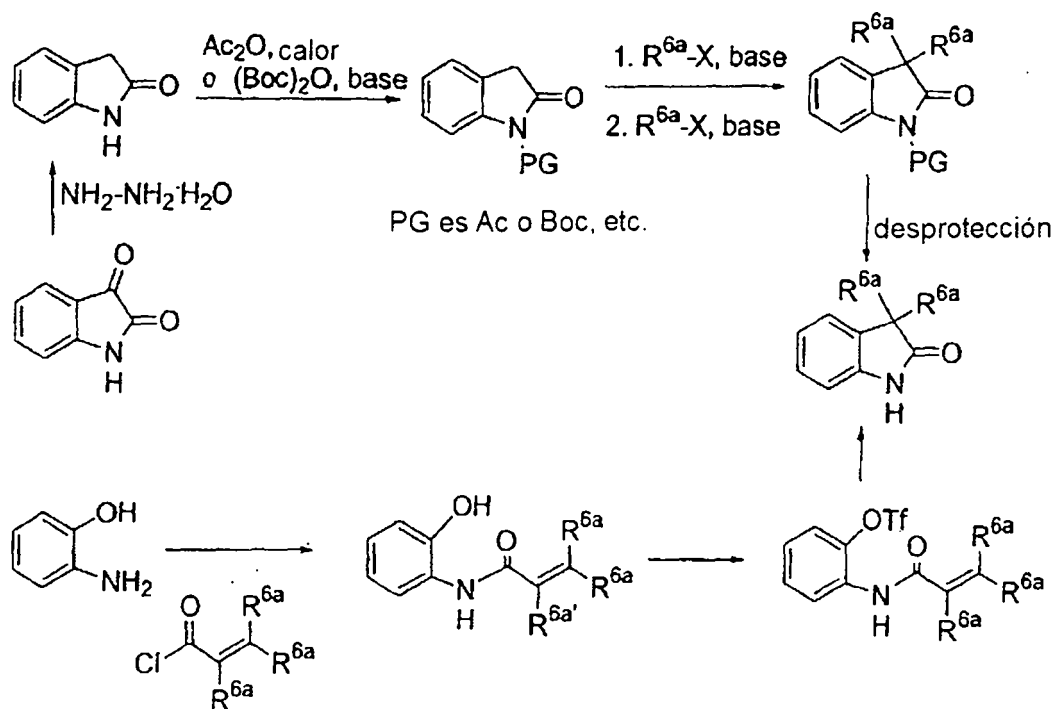


Los compuestos de la presente invención en los que el anillo D es un biciclo que contiene NH pueden prepararse usando los siguientes procedimientos descritos en los Esquemas 11-17 y usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de indolina sustituida, éste puede prepararse usando los procedimientos mostrados en los Esquemas 11-13 y usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de tetrahydro-quinolina sustituida, éste puede prepararse usando los procedimientos mostrados en el Esquema 14 y usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina sustituida o un derivado de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina sustituida, puede prepararse usando los procedimientos mostrados en el Esquema 15 y usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina sustituida, puede prepararse usando los procedimientos mostrados en el Esquema 16 y usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. El anillo fenilo de cada una de las estructuras mostradas a continuación está opcionalmente sustituido.

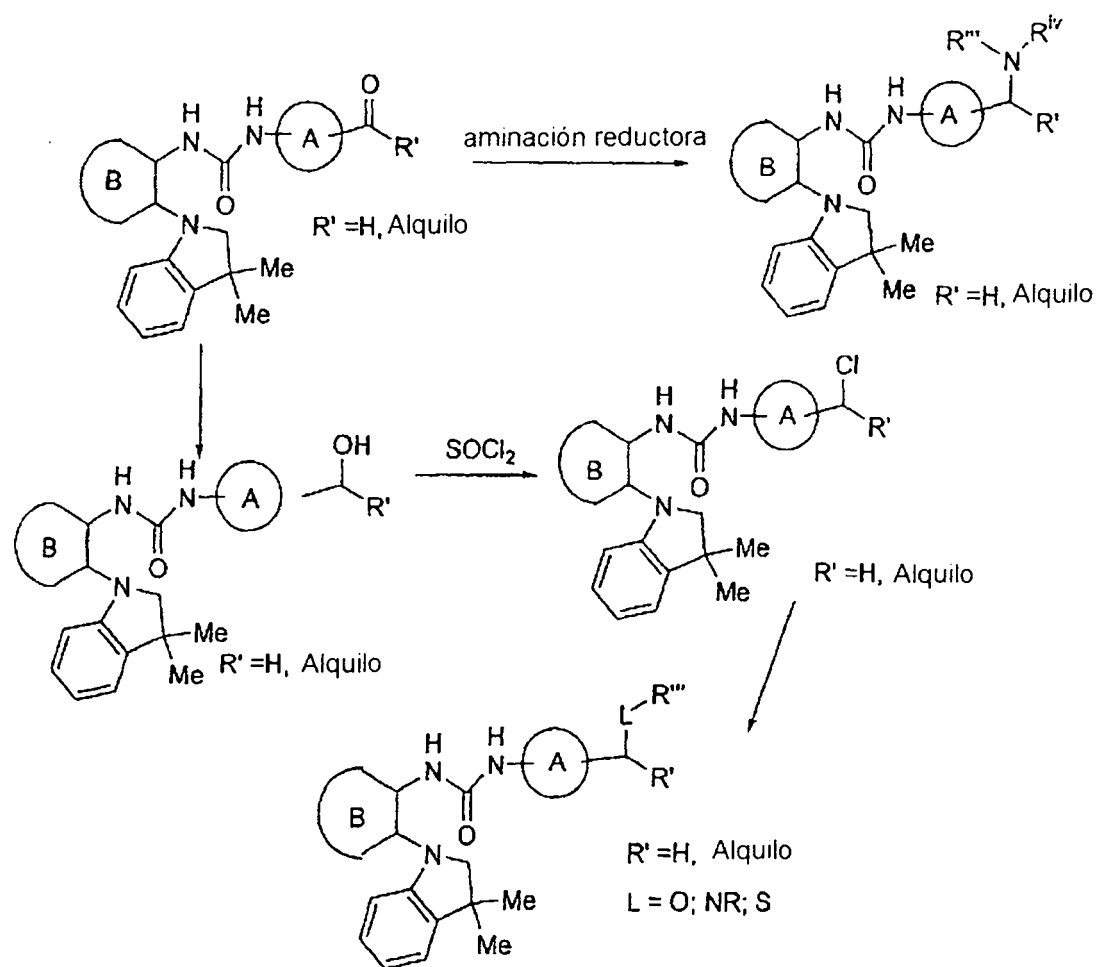
Esquema 11



Esquema 12

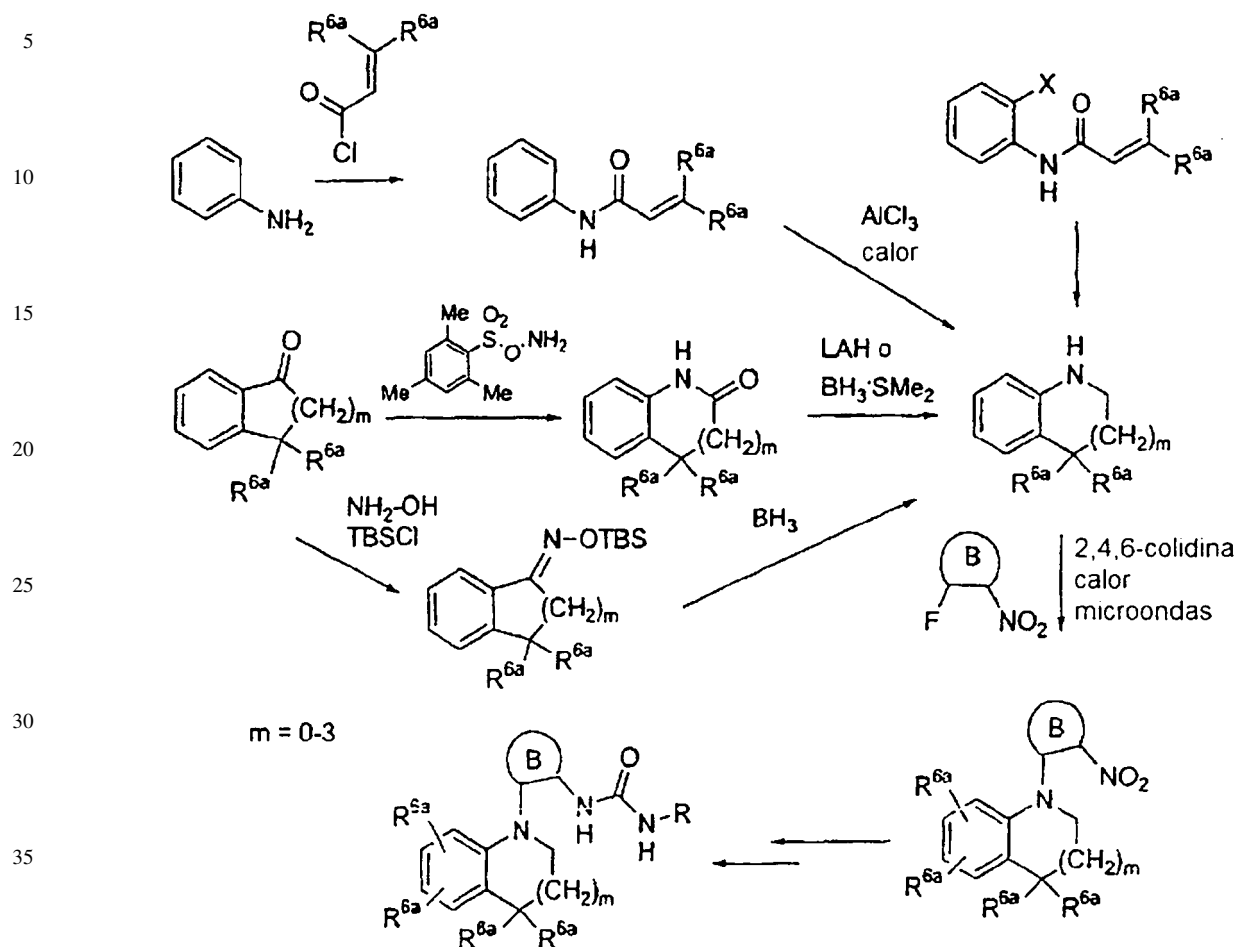


Esquema 13

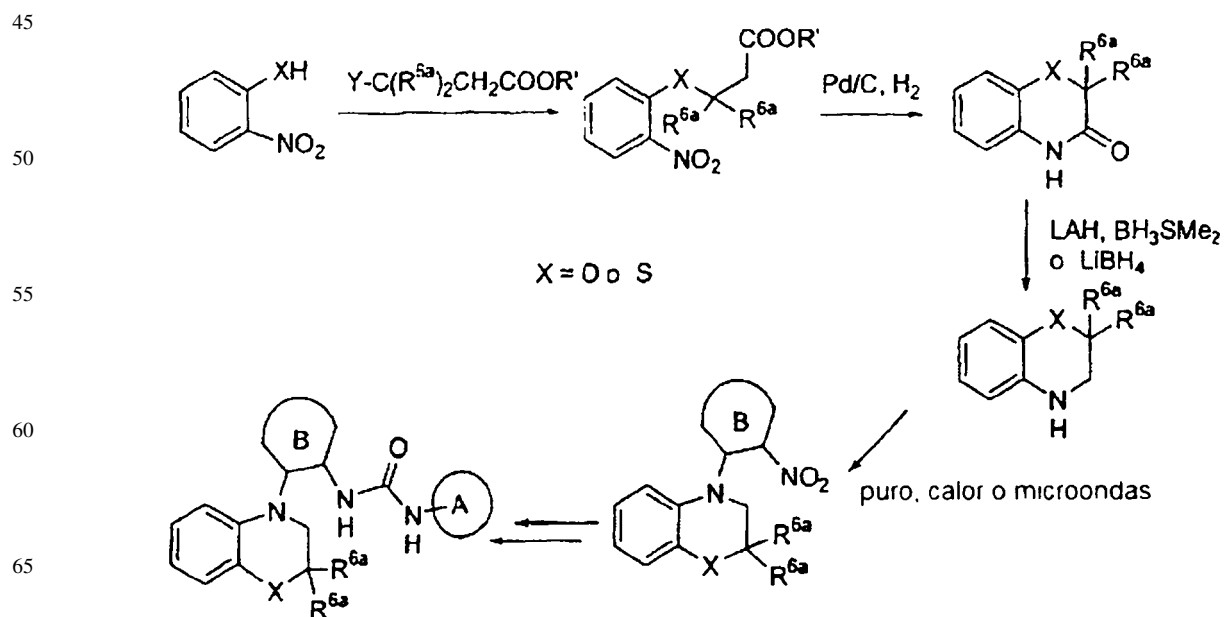


ES 2 328 716 T3

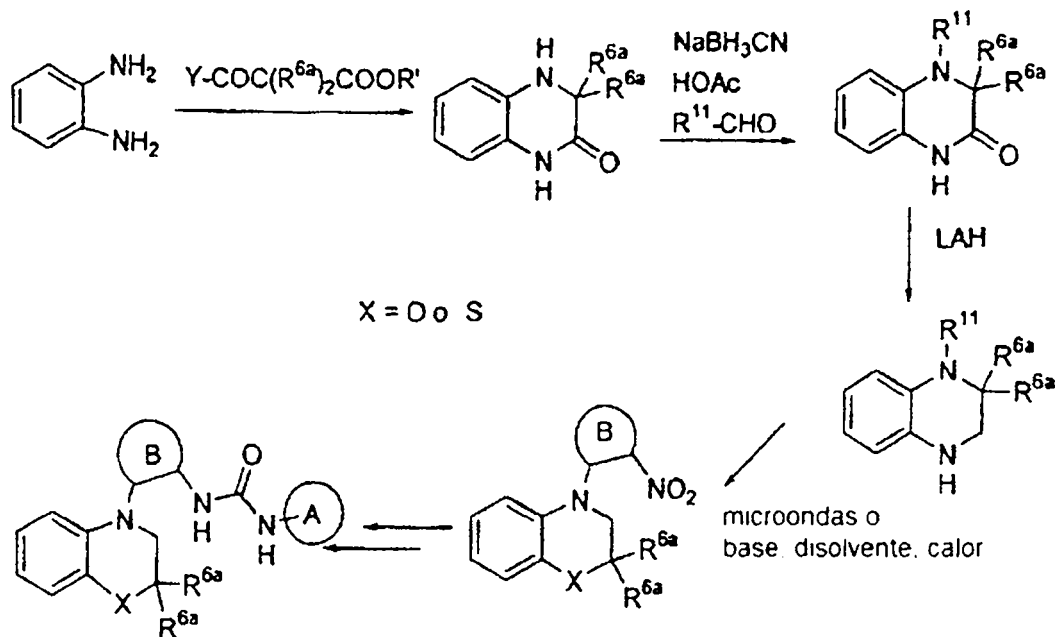
Esquema 14



Esquema 15

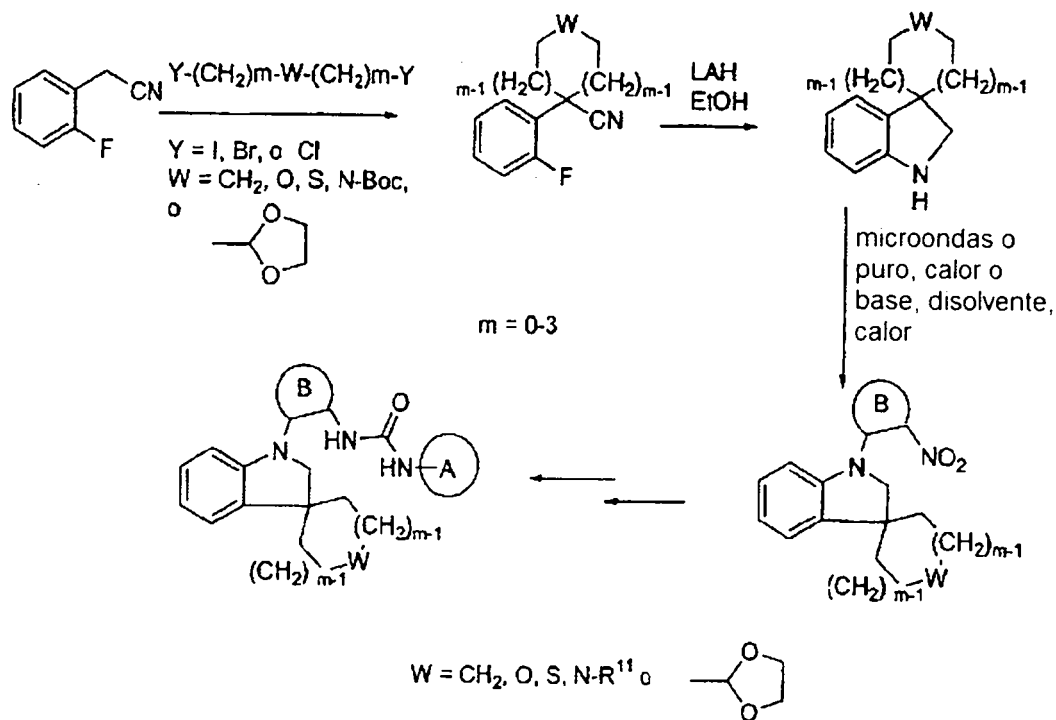


Esquema 16

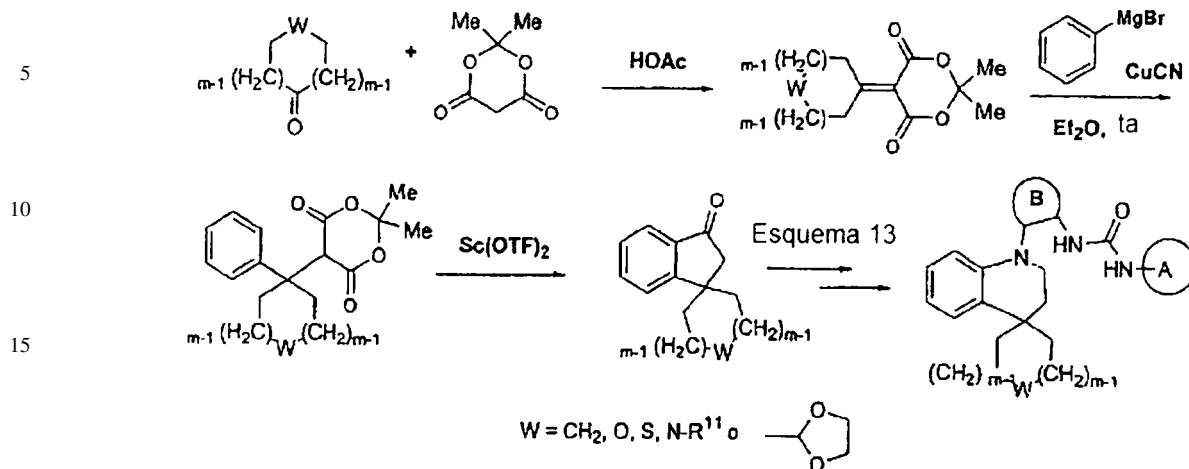


30 Los compuestos de la presente invención, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbociclo/heterociclo de 3-7 miembros en D cíclico espiro que contiene NH. Estos sistemas espiro pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica y usando procedimientos representados en los Esquemas 17 y 18.

Esquema 17



Esquema 18

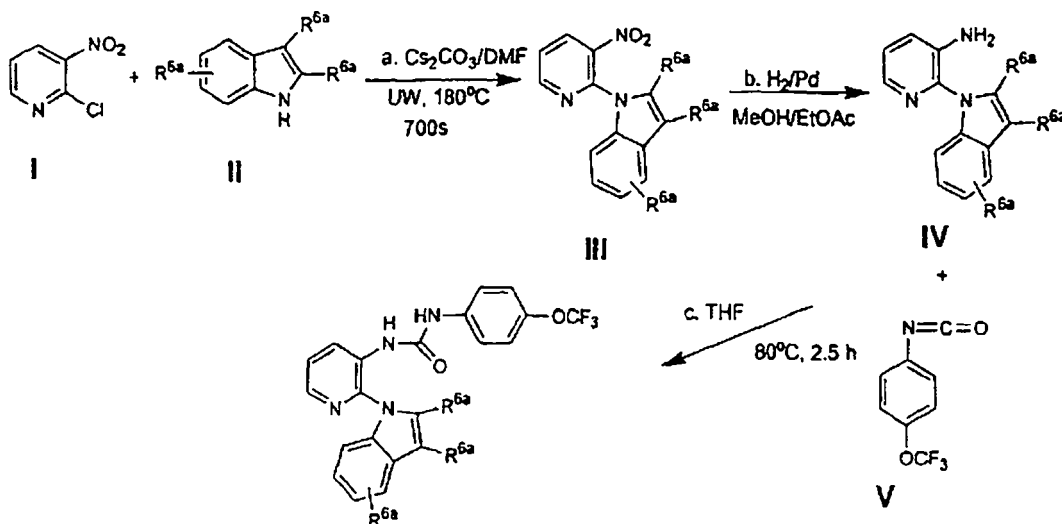


Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa realizada en un sistema de HPLC Shimadzu Analytical que ejecutaba software DiscoveryVP usando el Procedimiento A: columna Phenominex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluyendo a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de A al 100% a B al 100% (A: metanol al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, metanol al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm), Procedimiento B: columna Phenominex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluyendo a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de A al 100% a B al 100% (A: acetonitrilo al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, acetonitrilo al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm), o Procedimiento C: columna Zorbax SB C18 (4,6 x 75 mm) eluyendo a 2,5 ml/min con metanol/agua con H₃PO₄ al 0,2% como gradiente de metanol del 10% al 90% durante 8 min seguido de mantenimiento a metanol al 90% durante 3 min (UV 220 nm). La purificación de los intermedios y productos finales se realizó por cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó en un ISCO CombiFlash™ System Sq16x usando cartuchos de SiO₂ precargados eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando un sistema de HPLC Shimadzu Preparative que ejecutaba software DiscoveryVP en una columna Shim-PackVP-ODS (50L x 20 mm) a 20 ml/min, gradiente de 6 min de A al 100% a B al 100% con el sistema de disolventes usado para la analítica. La CLEM se obtuvo en un sistema de HPLC Shimadzu que ejecutaba software DiscoveryVP, acoplado con un espectrómetro de masas Waters Model PlatformLC que ejecutaba software MassLynx versión 3.5 usando la misma columna y las mismas condiciones que se utilizaron para la analítica descrita anteriormente.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos descritos en el presente documento. Lo siguientes Ejemplos muestran un ámbito parcial de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención.

A continuación se muestran los procedimientos experimentales generales para la preparación de los Ejemplos 1-11:



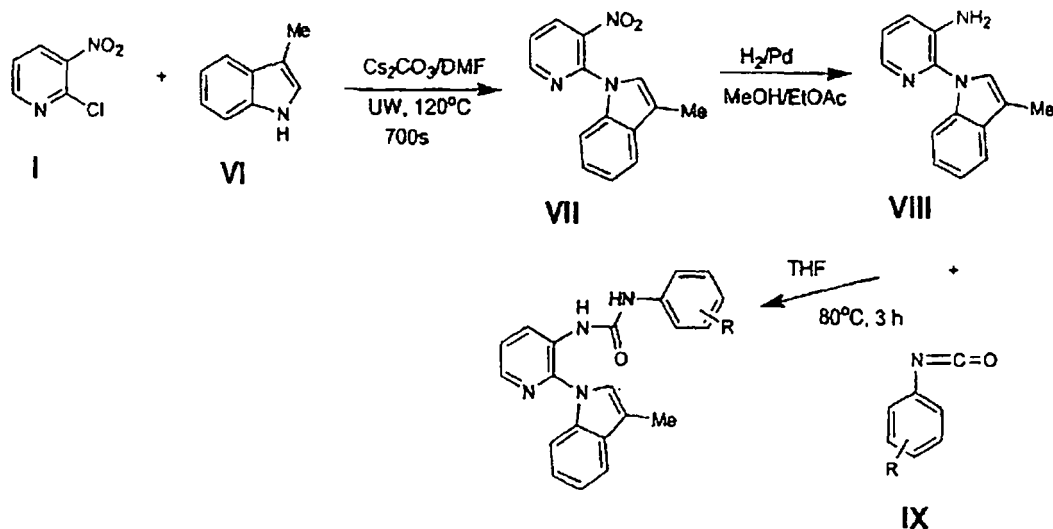
Ejemplos 1-11

A. Preparación de III: Se disolvieron la 2-cloropiridina I (32 mg, 0,2 mmol) y derivados de indol sustituido II (0,2 mmol) en DMF seca (0,5 ml) y después se añadió Cs_2CO_3 (78 mg, 0,24 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 180°C en un reactor de microondas Personal Chemistry durante 700 s. La mezcla se diluyó con EtOAc (1,5 ml) y se filtró a través de un papel de filtro para deshacerse de la sal de Cs_2CO_3 . El disolvente se secó en el speedvac y el producto en bruto se disolvió en MeOH. El material insoluble se retiró por filtración y el producto en solución de MeOH se purificó por HPLC prep. usando un sistema $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ para dar III, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

B. Preparación de IV: el producto III de la reacción anterior se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH y EtOAc (2-3 ml), se añadió Pd al 10%/C (5 mg) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite®. El disolvente se retiró en el speedvac para producir IV.

C. Preparación de los Ejemplos 1-9: Al producto IV de la reacción anterior se le añadieron 2,5 equiv. de 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato V y después se añadió THF seco (amina concentración 0,25 M). La mezcla se calentó a 80°C en un vial tapado durante 2 h. El disolvente se retiró en el speedvac. El producto se purificó por HPLC prep. usando un sistema $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ para producir los Ejemplos 1-11.

La preparación de los Ejemplos 12-14 se ilustra a continuación:



Ejemplos 12-14

Ejemplo 12

1-[2-(3-Metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea

12a. 3-metil-1-(3-nitro-piridin-2-il)-1H-indol VII: Se disolvieron 2-cloro-3-nitro-piridina I (317 mg, 2 mmol) y 3-metil-indol VI (262 mg, 2 mmol) en DMF seca (3,5 ml) y después se añadió Cs_2CO_3 (780 mg, 2,4 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 120°C en un reactor de microondas Personal Chemistry durante 700 s. El Cs_2CO_3 se retiró por filtración. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua, 1 x 5 ml, y una solución al 5% de LiCl, 3 x 5 ml. La solución se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó con una columna de sílice usando el sistema ISCO para dar 3-metil-1-(3-nitro-piridin-2-il)-1H-indol.

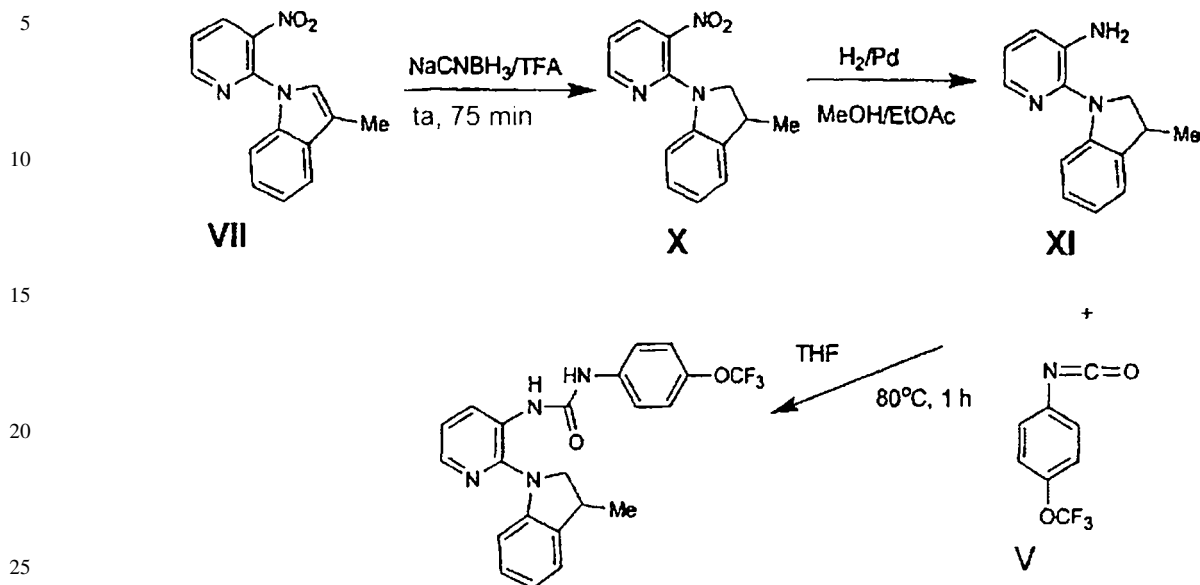
12b. 2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilamina VIII: El compuesto VII se redujo para dar VIII por el mismo procedimiento usado para la preparación de IV.

12c. Ejemplo 12: Al producto VIII (12 mg, 0,053 mmol) se le añadieron los fenilisocianatos IX (0,15 mmol) en THF seco (0,6 ml). La mezcla se calentó a 80°C en un vial tapado durante 1-7 h. El disolvente se retiró en el speedvac. El producto se purificó por HPLC prep. usando el sistema $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ para producir el producto del Ejemplo 12. MS IEN 427,05 (M+H).

Los Ejemplos 13-14 se sintetizaron usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 12.

Ejemplo 15

1-[2-(3-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea



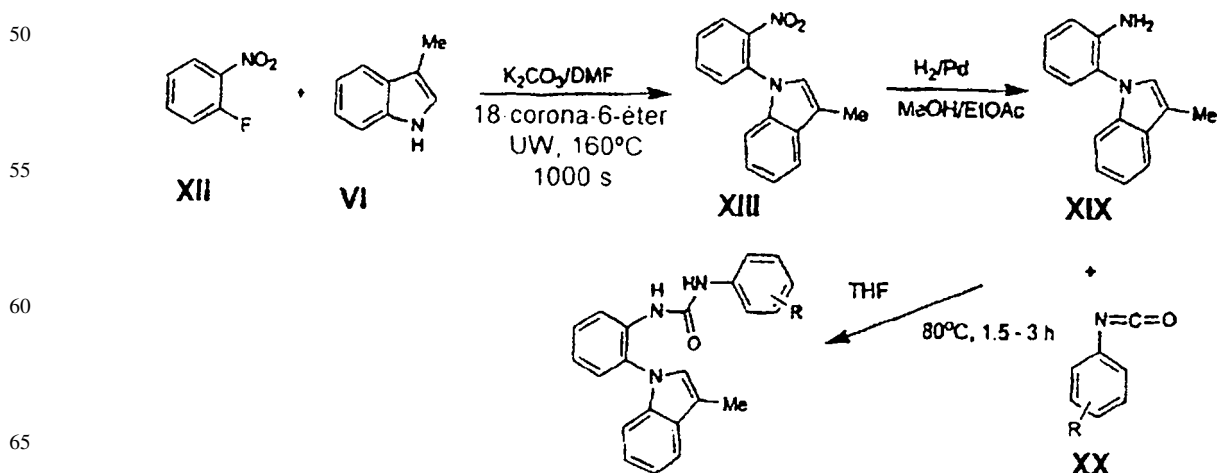
Ejemplo 15

30 15a. Preparación de X: el producto VII (172 mg, 0,68 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y después se añadió en porciones NaCNBH₃ (250 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 75 min. El disolvente se retiró. El compuesto se disolvió en una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó por HPLC prep. usando un sistema de disolventes de CH₃CN/H₂O/TFA para producir un aceite de color pardo X (52 mg, 30%).

40 15b. Preparación de XI: El compuesto X (25 mg, 0,1 mmol) se disolvió en metanol (2 ml), se añadió una pequeña espátula de Pd al 10%/C como catalizador y se hidrogenó a 275,79 kPa (40 psi) durante 80 min. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite® y el disolvente se retiró en el speedvac para producir un sólido de color pardo oscuro XI (13 mg, 50%).

45 15c. Ejemplo 15: El compuesto XI (13 mg, 0,05 mmol) se disolvió en THF seco (1 ml) y después se añadió el 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato V (15 mg, 0,073 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó por HPLC prep. usando un sistema de disolventes de CH₃CN/H₂O/TFA para producir el producto del Ejemplo 15. MS IEN 429,05 (M+H).

Los Procedimientos Generales para la preparación de los Ejemplos 16-19 se muestran a continuación:



ES 2 328 716 T3

Ejemplos 16-19

- A. Se disolvieron el 2-fluoronitrobenceno XII (57 mg, 0,4 mmol), la 3-metilindona VI (53 mg, 0,4 mmol) y 18-corona-6-éter (106 mg, 0,4 mmol) en DMF seca (1,2 ml) y después se añadió K₂CO₃ anhidro (65 mg, 0,45 mmol). La mezcla se calentó a 160°C durante 1000 s en un reactor de microondas Personal Chemistry. El K₂CO₃ se retiró por filtración y la DMF se retiró al vacío. La mezcla se disolvió en EtOAc (4 ml) y se lavó con H₂O, 2 x 1 ml y HCl 1 N, 1 x 1 ml y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color pardo claro XIII, que se usó directamente en la siguiente reacción.
- B. Preparación de XIX: El compuesto XIII se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH:EtOAc (3 ml) y se añadió una pequeña espátula de Pd al 10%/C. El compuesto se hidrogenó a 275,790 kPa (40 psi) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite®, el disolvente se retiró en el speedvac para producir un aceite pardo XIX (90 mg, 100% en 2 etapas).
- C. Preparación de los Ejemplos 16-19: Al producto XIX (22,5 mg, 0,1 mmol) se le añadieron los fenilisocianatos XX (0,15 mmol) en THF seco (0,6 ml). La mezcla se calentó a 80°C en un vial tapado durante 1,5 - 3 h. El disolvente se retiró en el speedvac. El producto se purificó por HPLC prep. usando CH₃CN/H₂O/TFA sistema para producir el producto de los Ejemplos 16-19.

Ejemplo 20

1-[2-(4,4-Dimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea

- 20a. *4,4-Dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona*: Se calentaron anilina (7,26 g, 45,2 mmol) y cloruro de 3-metil-but-2-enoilo (53,2 g, 45,2 mmol) en cloroformo a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se secó al vacío. La fenilamida del ácido 3-metil-but-2-enoico en bruto (aprox. 10 g) se disolvió en tolueno (50 ml). Esta solución en tolueno se añadió en porciones al polvo de AlCl₃ agitado (27 g). Después de la adición, la solución de color pardo oscuro resultante se calentó a 80°C durante 2,5 h. La suspensión caliente se vertió cuidadosamente en hielo picado y agitado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con NaHCO₃ sat., H₂O y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ y después EtOAc) para dar 2,2 g de 20a puro y aproximadamente 4-5 g de una porción menos pura 20a. CL-EM IEN 176 (M+H).
- 20b. *4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina*: A una solución agitada de LiAlH₄ (1,0 M en THF, 35 ml, 35 mmol) se le añadió una solución del producto de a. (2,17 g, 12,4 mmol) en THF (10 ml) durante 5 min a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó gradualmente a reflujo y se calentó a reflujo durante 5,5 h. A la mezcla enfriada con agitación se le añadió gota a gota Na₂SO₄ sat. hasta que se completo la descomposición del LiAlH₄. La mezcla se filtró y se aclaró con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-20% en hexanos) para dar 20b puro (1,86 g, rendimiento: 93%). CL-EM IEN 162 (M+H).
- 20c. *4,4-dimetil-1-(2-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina*: Se pre-agitaron 20b (0,762 g, 4,73 mmol), orto-fluoronitrobenceno (0,88 g, 5,67 mmol, 1,19 equiv.) y 2,4,6-colidina (0,66 ml, 1,05 equiv.) durante 40 s en un contenedor cónico para microondas. Después, se calentó con agitación en un reactor de microondas Personal Chemistry Microwave con absorción normal a 250°C durante 1 h. La mezcla en bruto se disolvió en CHCl₃ y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para dar 0,66 g de 20c en bruto (CL-EM IEN 283 (M+H)).
- 20d. *2-(4,4-Dimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenilamina*: El 20c en bruto (0,66 g) se agitó en MeOH (20 ml) a ta. Se añadió NH₄Cl sólido (0,62 g), seguido de la adición en porciones de polvo de Zn (3,0 g). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Se filtró a través de Celite®, se aclaró con CH₂Cl₂ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para dar la amina pura 20d (0,43 g, 73% en dos etapas). CL-EM IEN 253 (M+H).
- Ejemplo 20: Se agitaron 20d (19 mg) y isocianato de para-trifluorometiloxifenilo (0,02 ml) en THF a la temperatura de reflujo durante 6 h. La solución enfriada se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc) para dar el producto deseado del Ejemplo 20. CL-EM IEN 456 (M+H).

Ejemplo 21

1-[4-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-3-[2-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil]-urea

- 21a. *2,2-Dimetil-3-(4-nitro-fenoxi)-propil]-dimetil-amina*: Se agitaron 4-nitrofenol (2,78 g, 20 mmol) y 3-(dimetil-amino)-2,2-dimetilpropan-1-ol (3,93 g, mmol, 30 mmol, 1,5 equiv.) en THF seco (80 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIAD (5,9 ml, 30,0 mmol, 1,5 equiv.), seguido de trifenilfosfina (6,81 g, 26,0 mmol, 1,3 equiv.) a 0°C. La mezcla se agitó de 0°C a ta durante una noche. El disolvente se concentró. Se añadió EtOAc. La fase de EtOAc se separó y se lavó con HCl 1 N (2 x). Las fases de HCl se basificaron con Na₂CO₃ sólido. La mezcla resultante se

ES 2 328 716 T3

extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con salmuera, se secó sobre (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 30-100% en hexanos) para dar 21a puro (2,2 g, rendimiento: 43,7%) en forma de sólidos cristalinos de color blanco. CL-EM IEN 253 (M+H).

5 21b. 4-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-fenilamina: El producto de 21a (1,0 g, 3,97 mmol) se agitó en presencia de 100 mg Ph-C (10%) en MeOH (10 ml) con un globo de hidrógeno a ta durante 5 h. La mezcla se filtró y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar 21b con rendimiento cuantitativo (0,88 g). CL-EM IEN 223 (M+H).

10 21c. El producto de 20d (35 mg, 0,14 mmol) se agitó en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió NaHCO₃ sólido (35 mg, 0,42 mmol, 3,0 mmol), seguido de la adición de una punta de espátula de trifosgeno a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó de 0°C a ta durante 2 h. Se filtró y se aclaró con CH₂Cl₂. La solución orgánica se concentró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

15 Ejemplo 21. Siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 20, se preparó el Ejemplo 21. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1) para dar el compuesto del título puro. CL-EM IEN 501 (M+H).

20 Ejemplo 22

1-[2-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea

22a. 1-Acetil-1,3-dihidro-indol-2-ona: Se calentaron a reflujo indol-2-ona (6,65 g, 50 mmol) y anhídrido acético (9 ml) durante 15 h. Después de un periodo de refrigeración, el producto se filtró y se aclaró con Et₂O para dar 1-acetil-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólidos después del secado al vacío (8,2 g, rendimiento: 93,7%).

22b. 3,3-dimetilindolin-2-ona: A una solución agitada de 22a (3,2 g, 18,29 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió Mel (2,6 ml, 41,75 mmol, 2,3 equiv.), seguido de la adición de 18-corona-6 (0,51 g, 4,57 mmol, 0,25 equiv.) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones *tert*-butoxido potásico (5,12 g, 45,73 mmol, 2,5 equiv.). La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla se agitó a -78°C a ta durante 3 h. Se enfrió en un baño de hielo y se añadió NH₄Cl sat. Se extrajo con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando 1-acetil-3,3-dimetilindolin-2-ona pura (1,3 g) (CL-EM IEN 204 (M+H)) y 3,3-dimetilindolin-2-ona pura (1,0 g) (CL-EM IEN 162 (M+H)), respectivamente. Se calentó 1-acetil-3,3-dimetilindolin-2-ona (1,3 g) en HCl 6 N a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se vertió en hielo picado. Se extrajo con Et₂O, se lavó con NaHCO₃ sat., H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar 3,3-dimetilindolin-2-ona casi pura (1,0 g).

22c. 3,3-dimetilindolina: A una solución de 22b (1,0 g, 6,2 mmol) en THF a 0°C se le añadió LiAlH₄ (solución 1 M de THF, 13,6 ml, 2,2 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, se añadió cuidadosamente Na₂SO₄ sat. para inactivar el LiAlH₄ extra que no había reaccionado. Los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar 22c casi puro (0,82 g, rendimiento: 89%). CL-EM IEN 148 (M+H).

22d. 3,3-dimetil-1-(3-nitropiridin-2-il)indoline: El producto de 22c (200 mg, 1,35 mmol) y 2-fluoro-3-nitropiridina (0,3 ml) se pre-agitaron en un contenedor cónico para microondas. La mezcla se calentó a 200°C en condiciones de microondas con agitación a alta absorción durante 10 min. La mezcla enfriada se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando 22d puro (220 mg, rendimiento: 60,4%). CL-EM IEN 270 (M+H).

22e. 2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-amina: Siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de 20d, se preparó el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 92,3%). CL-EM IEN 240 (M+H).

Ejemplo 22. Siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 20, se preparó el Ejemplo 22. CL-EM IEN 443 (M+H).

60 Ejemplo 23

N-(2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea

65 23a. Espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-ona: Una solución de oxindol (3 g, 22,5 mmol) en THF (70 ml) se enfrió a -78°C y se añadió LiHMDZ (50 ml, 50 mmol). La temperatura de la reacción se mantuvo a -74°C después de la adición. La temperatura se llevó a -50°C durante 30 min. Después, la temperatura se llevó a -78°C y se añadió 1,5-dibromopentano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y después se calentó a reflujo durante 7 h.

El disolvente se evaporó a presión reducida y se repartió entre éter y NH_4Cl sat. El éter se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc del 5% al 100% en hexano como disolventes de elución, produciendo 23a (2,6 g, 57%) en forma de un polvo de color amarillento, m/z 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

23b. *Espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol],1',2'-dihidro-*: A una solución de 23a (800 mg, 3,98 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiAlH_4 1 N en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H_2O (2 ml), NaOH 6 N (2 ml) y H_2O (2 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 23b (685 mg, 92%) en forma de un polvo de color amarillento. m/z 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

23c. *Espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol], 1',2'-dihidro-1'-(2-nitrofenil)-*: A 23b puro (300 mg, 1,6 mmol) se le añadió 2-fluoro-nitrobenceno (113 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó 175°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó en CH_2Cl_2 y el producto deseado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc del 0% al 10% en hexano como disolvente de elución, produciendo 23c (127 mg, 51%) en forma de una espuma de color rojizo, m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

23d. *Bencenammina, 2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-ilo*: A una solución de 23c (100 mg, 0,32 mmol) en EtOAc (4 ml) se le añadió $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (165 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó usando NaHCO_3 sat. (0,5 ml), seguido de Na_2CO_3 (5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 23d (70 mg, 80%) en forma de un polvo de color blanco, m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23. A una solución de 23d (60 mg, 0,215 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (60 ml, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se suspendió en hexano. El producto deseado se filtró y se lavó con H_2O . El filtro se re-disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió 1 equiv. de TFA. El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo el Ejemplo 23 (4 mg, 39%) en forma de un polvo de color blanco, m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24

1-[2-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea

24a. *3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona*: A una solución de o-fenildiamina (3 g, 27,8 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Et_3N (7,8 ml, 55,8 mmol), seguido de 2-bromoacetato de etilo (3,4 ml, 30,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después a 80°C durante 3 h. La DMF se evaporó por destilación. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con NaHCO_3 sat. y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto deseado se precipitó en una mezcla de CH_2Cl_2 y hexano (1 to 1 ratio). Se filtró y el filtro se bombeó a sequedad, produciendo 24a (3,2 g, 80%) en forma de un polvo de color beige. CL-EM IEN m/z 149 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

24b. *4-metil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona*: A una solución de 24a (500 mg, 3,378 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadieron NaBH_3CN (425 mg, 6,76 mmol) y paraformaldehído (102 mg), seguido de HOAc (30 μl). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadieron otra porción de NaBH_3CN (212 mg, 3,37 mmol) y paraformaldehído (51 mg) junto con HCl conc. (10 μl). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 h y se enfrió a ta. El pH se ajustó a 8 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto deseado se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 24b (537 mg, 98%) en forma de un polvo de color beige. CL-EM IEN m/z 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

24c. *1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina*: A una solución de 24b (300 mg, 1,85 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiAlH_4 1 N (10 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (1 ml) a 0°C y NaOH al 15% (1 ml), seguido de H_2O (1 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Después, el EtOAc se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 24c (260 mg, 95%) en forma de un polvo de color blanco. CL-EM IEN m/z 149 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

24d. *1-Metil-4-(2-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina*: A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (60 mg, 0,403 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (91 mg, 0,81 mmol), seguido de 2-fluoro-nitrobenceno (57 mg, 0,403 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. El producto deseado se aisló por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc del 0% al 50% en hexano como disolvente de elución, produciendo 24d (49 mg, 45%) en forma de una espuma de color rábano. CL-EM IEN m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

24e. *2-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-fenilamina*: A una solución de 24d (40 mg, 0,148 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 24e (32 mg, 90%) en forma de un polvo de color blanco. CL-EM IEN m/z 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ES 2 328 716 T3

El Ejemplo 24 se preparó como el Ejemplo 1e. El producto deseado se aisló por HPLC preparativa usando ACN-H₂O-TFA al 1% como sistema de elución, produciendo el compuesto del título deseado (7 mg, 76%) en forma de un producto liofilizado de color blanco. CL-EM IEN *m/z* 443 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 25

1-(2-(2,2-Dimetil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazin-4-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

10 25a. 2-bromo-N-(2-hidroxifenil)-2-metilpropanamida: A una solución de 2-aminofenol (1 g, 9,17 mmol) en THF (40 ml) se le añadió Et₃N (1,4 ml, 10,1 mmol) a 0°C, seguido gota a gota de bromuro de 2-bromo-isobutirilo (1,25 ml, 10,1 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se interrumpió con H₂O. La fase de H₂O se extrajo con EtOAc y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto deseado se re-disolvió en MeOH, se agitó con K₂CO₃ (600 mg, 4,6 mmol) durante 10 minutos y se inactivó con HCl 1 N. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se repartió entre H₂O y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 25a (1 g, 43%) en forma de un polvo de color beige, *m/z* 258 [M+H]⁺.

25b. 2,2-dimetil-2H-benczo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona: A una solución de 25a (400 mg, 1,55 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (660 mg, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y se repartió entre EtOAc y H₂O. El EtOAc se lavó con sat'd NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc del 0% al 40% en hexano como disolventes de elución, produciendo 25b (247 mg, 90%) en forma de un polvo de color amarillento, *m/z* 178 [M+H]⁺.

25c. 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazina: Se preparó 25c en forma de un polvo de color blanco (100 mg, 94%) siguiendo el procedimiento de 23b. *m/z* 178 [M+H]⁺.

25d. 2,2-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazina: Se preparó 25d siguiendo el procedimiento de 23c. La mezcla de reacción se diluyó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc del 0% al 20% en hexano como disolventes de elución, produciendo una espuma de color parduzco (108 mg, 61%). *m/z* 285 [M+H]⁺.

25e. 2,2-dimetil-3,4-dihidrobenczo[b][1,4]oxazin-4-il)bencenammina: Se preparó 25e en forma de un polvo de color blanco (15 mg, 88%) siguiendo el procedimiento de 23d. *m/z* 255 [M+H]⁺.

35

El Ejemplo 25 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando ACN del 0% al 100% en H₂O más TFA al 0,1% como fases móviles, produciendo el Ejemplo 25 (8 mg, 50%) en forma de un lipofilado de color blanco. *m/z* 458 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 26

1-(2-(4-Metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

45 26a. 4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina: A una solución de 4-metilquinolina (1 g, 7,54 mmol) en Et₂O (20 ml) se le añadió NaBH₄CN (0,92 g, 15,08 mmol) seguido de HCl conc. (1,4 ml). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y después a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se lavó adicionalmente con H₂O y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 26a (1,05 g, 95%) en forma de un aceite de color naranja oscuro. *m/z* 148 [M+H]⁺.

50

26b. 4-metil-1-(3-nitropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina: A una solución de 3-nitro-2-bromopiridina (200 mg, 0,99 mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadieron Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) y BINAP (35 mg, 0,038 mmol) seguido de 26a (144 mg, 0,89 mmol) y NaOt-Bu (130 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de Celite® y se lavó it con CH₂Cl₂. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando del EtOAc 0% al 50% en hexano como disolvente de elución, produciendo 26b (36 mg, 15%) en forma de un aceite de color amarillento. *m/z* 269 [M+H]⁺.

55

26c. 2,2-dimetil-3,4-dihidrobenczo[b][1,4]oxazin-4-il)bencenammina: Se preparó 26c en forma de un polvo de color blanco (15 mg, 87%) siguiendo el procedimiento de 24e. *m/z* 238 [M+H]⁺.

60

El Ejemplo 26 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando ACN del 0% al 100% en H₂O más TFA al 0,1% como fases móviles, produciendo el Ejemplo 26 (6 mg, 34%) en forma de un lipofilado de color blancos. *m/z* 443,27 [M+H]⁺.

65

Usando procedimientos similares a los descritos para los Ejemplos 1-26, se prepararon los siguientes Ejemplos 27-44 y los Ejemplos 46-48.

Ejemplo 49

Ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]fenil]-, fenilmetil éster

5 49a. *Espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina], 1,2-dihidro-:* se obtuvo 49a de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (Journal of Medicinal Chemistry, 1983, 26, 981-6) a partir de 2-fluorofenilacetoneitrilo y clorhidrato de 2,2'-dicloro-N-metil-dietil-amina. CL-EM, IEN 189 (M+H)⁺.

10 49b. *Ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-, fenilmetil éster:* A una solución agitada de 49a (0,90 g, 4,78 mmol) en THF seco (25 ml) se le añadió (N-benciloxycarbonilo)-succinimida (1,2 g, 4,8 mmol) en THF (5 ml) durante un periodo de tiempo de 2 min a ta en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió EtOAc. Se lavó con NaHCO₃ sat., H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando 49b
15 puro en forma de cristales incoloros (0,96 g, rendimiento: 69%). CL-EM IEN 323,15 (M+H)⁺ (t_R = 2,62 min, MeOH al 10%-90% en H₂O en una realización de 4 min).

20 49c. *Ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-(2-nitrofenil)-, fenilmetil éster:* se calentaron 49b (0,25 g) y orto-fluoronitrobenceno (0,40 ml) con agitación a 200-220°C durante 30 min con irradiación con microondas. La mezcla resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc = de 1:0 a 1:1), dando 49c (0,24 g, rendimiento: 70%). CL-EM (IEN) 444.

25 49d. *Ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1-(2-aminofenil)-1,2-dihidro-, fenilmetil éster*

Se agitó 49c (0,24 g, 0,54 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió NH₄Cl (140 mg, 5 equiv.), seguido de la adición de polvo de Zn (700 mg, 20 equiv.). La suspensión resultante se agitó a ta durante 1,5 h. Se filtró a través de Celite, se aclaró con CH₂Cl₂ y se concentró, dando 49d esencialmente puro (0,22 g). CL-EM IEN 414,06 (M+H)⁺ (t_R = 3,55 min, MeOH al 10%-90% en H₂O en una realización de 4 min).

30 El Ejemplo 49 se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 23. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando el Ejemplo 49, CL-EM IEN 617,31 (M+H)⁺ (t_R = 4,52 min, 10%-90% MeOH en H₂O en una realización de 4 min).

Ejemplo 50

N-[2-[1'-(1-Metiletil)espiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea

40 El Ejemplo 49 (0,20 g, 0,32 mmol) se agitó en MeOH (10 ml). Se añadió Pd al 10%/C (10 mg) seguido de la adición de HOAc (15 µl). La mezcla resultante se agitó a ta en atmósfera de H₂ durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo el Ejemplo 50 (0,15 g, 96%). CL-EM IEN 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

Urea, N-[2-[1'-(1-metiletil)espiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-

50 El Ejemplo 50 (17 mg, 0,032 mmol) se agitó en DMF (1 ml). Se añadió Et₃N (5 µl), seguido de la adición de bromuro de isopropilo (10 µl). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo del 10 al 100%, H₂O y TFA al 0,1% como fase móvil, produciendo el Ejemplo 52 (6 mg, 36%) en forma de un lipofilado de color blanco. CL-EM IEN 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

1-(2-[1'-metilcarbamide-espiro[1-indolin-3,4'-piperidina]]fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

60 El Ejemplo 50 (17 mg, 0,032 mmol) se agitó en DMF (1 ml). Se añadió Et₃N (5 µl), seguido de la adición de cloroformiato de metilo (10 µl). La mezcla resultante se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo del 40 al 100%, H₂O TFA al 0,1% como fase móvil, produciendo el Ejemplo 52 (6 mg, 36%) en forma de un lipofilado de color blanco. CL-EM IEN 541 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 53

1-(2-[1'-isobutil-espiro-[1-indolin-3,4'-piperidina]]fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

- 5 El Ejemplo 50 (20 mg, 0,040 mmol) se agitó en MeOH (1 ml). Se añadió NaBH₄CN (3 mg, 0,047 mmol) seguido de la adición de isobutilaldehído (4 µl, 0,08 mmol) y HOAc (5 µl). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo del 40 al 100%, H₂O y TFA al 0,1% como fase móvil, produciendo el Ejemplo 53 (6 mg, 30%) en forma de un lipofilado de color blanco. CL-EM IEN 539 (M+H)⁺.

- 10 Los Ejemplos 54-60 y 67-71 se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 51-53. Los Ejemplos 61-66 se sintetizaron usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 23.

15 Ejemplo 72

1-(4-acetilfenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea

- 20 Se disolvieron 82,2 mg (0,344 mmol) de 2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-amina en 2 ml de CH₂Cl₂. Esta solución se enfrió a - 20°C y en atmósfera de argón se añadieron en porciones 0,1 ml de TEA y 55,4 mg (0,344 mmol) de 1-(4-isotiocianatofenil)etanona. La agitación se continuó mientras se dejaba que la temperatura aumentara hasta la temperatura ambiente. Después de 1 noche de agitación a ta, los volátiles se evaporaron a sequedad para producir un residuo oleoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO sistema (cargando con CH₂Cl₂ y eluyendo con ACOEt/Hexano del 0% al 50% durante 35 min). [M+H]⁺ = 401; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 6H); 2,52 (s, 3H); 3,98 (s, 2H); 6,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (m, 1 H), 7,16 (dd, J = 7,3 Hz, and J=1,1 Hz, 1H), 7,25 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,9 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 8,32 (s a, 1H); 8,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 8,76 (s a, 1H). EMAR (IEN) m/z calc. para C₂₄H₂₅N₄O₂ [M+H]⁺ 401,1979, encontrado 401,1963.

30 Ejemplo 73

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(1-hidroximetil)fenil)urea

- 35 Se disolvieron 97 mg (0,242 mmol) del Ejemplo 72 en 7 ml de isopropanol. A esta solución se le añadieron 9,2 mg (0,242 mmol) de NaBH₄ y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadieron 1,8 mg más (0,048 mmol) de NaBH₄ y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h más. Los volátiles se evaporaron, se añadieron 5 ml de CH₂Cl₂ y la solución se lavó dos veces con 2 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró, produciendo 84,3 mg de un sólido amorfo. [M+H]⁺ = 403,15; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (s, 6H); 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 3,72 (s, 2H); 4,78 (m, 1H); 6,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H); 6,84-6,88 (m, 2 H), 6,9-7,06 (m, 2H); 7,10-7,19 (m, 3H), 8,1 (dd, J = 1,3 Hz y 4,7 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J = 1,3 Hz y 8,1 Hz, 1 H); EMAR (IEN) m/z calc. para C₂₄H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺ 403,2134, encontrado 403,2163.

Ejemplo 74

- 45 *1-(4-(1-((3-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)etil)fenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea*

- A 40,2 mg (0,1 mmol) del Ejemplo 73 en 1,5 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 177 mg (0,15 mmol) de SOCl₂. La solución se agitó durante 2 h y se concentró a sequedad. Se añadieron 37,9 mg (0,2 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 producir un residuo oleoso purificado por el Procedimiento B de HPLC preparativa (Shimadzu Phenomenex Luna 5 u 21,2 x 100; caudal 20 ml/min; detección a 220 nM; Gradiente de elución B del 0% al 100% durante 20 min; (A= MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1% y B = MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%)); para producir el Ejemplo 74. La caracterización del compuesto está en progreso.

Los Ejemplos 75-79 indicados en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 73 o en el Ejemplo 83 y usando los nucleófilos apropiados.

60 Ejemplo 80

1,3-bis(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea

- 65 En las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 72, también se aisló el Ejemplo 80. [M+H]⁺ = 403,15, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (s, 12H); 3,68 (s, 4H); 6,32 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,61 (s, 2H); 6,82 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 7,02-7,16 (m, 4H), 8,11 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H);. EMAR (IEN) m/z calc. para C₃₁H₃₃N₆O [M + H]⁺ 505,2716, encontrado 505,2705.

ES 2 328 716 T3

Ejemplo 81

1-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea

5 Se disolvieron 24 mg (0,1 mmol) de 2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-amina (compuesto del ejemplo 22e) en 2 ml de CH₂Cl₂. A esta solución en una atmósfera de argón y enfriada a - 20°C se le añadieron 50 µl de TEA y 27 mg (0,1 mmol) de 2-(2-terc-butilfenoxi)-3-isocianatopiridina. La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadieron. 2 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con H₂O (2 x 1 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El aceite en bruto se purificó por el Procedimiento B HPLC preparativa (Shimadzu Phenomenex Luna 5 µ 21,2 x 100; caudal 20 ml/min; 10 detección a 220 nM; Gradiente de elución B del 0% al 100% durante 20 min; (A= MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1% y B = MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%)) para producir el Ejemplo 81 puro. C₃₁H₃₃N₅O₂ [M + H]⁺ 508,29.

15 Ejemplo 82

1-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)urea

20 El Ejemplo 82 se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81. C₃₂H₃₄N₄O₂ [M+H]⁺ 507,30.

Ejemplo 83

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(1-((R)-1-feniletilamino)etil)fenil)urea

25 Se disolvieron 20 mg (0,05 mmol) del Ejemplo 72 en 2 ml de tolueno seco. Se añadieron R(+)-α-metilbencilamina (12,1 mg, 0,1 mmol, 2 equiv.) y TEA (10,1 µl, 0,072 mmol, 1,44, equiv.). Después, a esta mezcla se le añadieron 28 µl (0,56 equiv.) de TiCl₄ (IV) en tolueno (solución 1 M). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 60°C. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C. Se añadieron 2 ml de 30 EtOAc y la mezcla se lavó con una solución fría 1 N de NaOH 1 N (2 x 1 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La base de Schiff en bruto se mezcló con 2 ml de MeOH sin purificación y se redujo en presencia de Ni Raney para producir el Ejemplo 83 deseado. C₃₂H₃₅N₅O [M + H]⁺ 506,32.

35 Las Tablas 1-3 que se muestran a continuación resumen los ejemplos de los compuestos preparados en la presente invención.

40 (Tabla pasa a página siguiente)

45

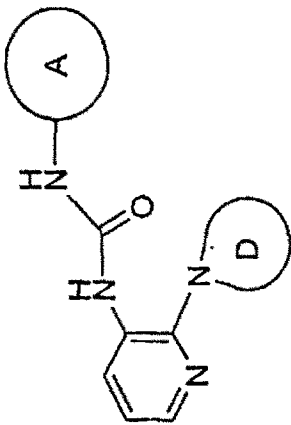
50

55



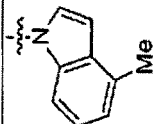
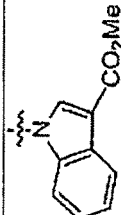
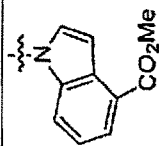
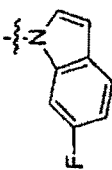
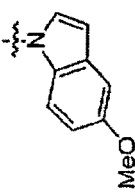
60



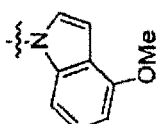
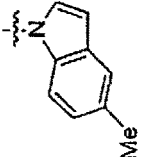
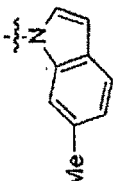
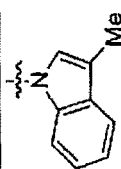
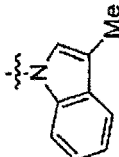
65



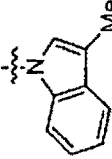
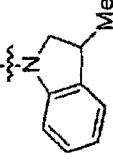
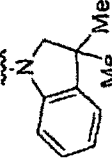
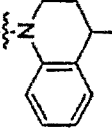
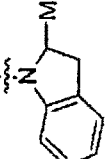
Tabla 1



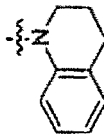
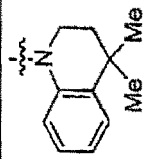
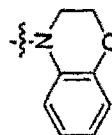
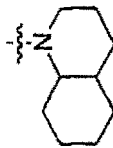
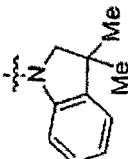




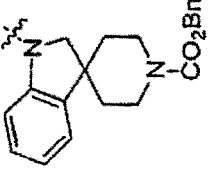
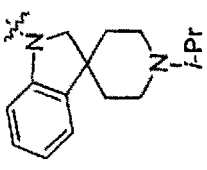
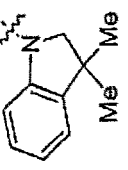
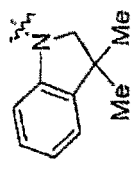
Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
1	1-(2-carbazol-9-il-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	462,95
2	1-[2-(4-cloro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	446,93
3	1-(2-indol-1-il-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	413,05


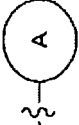
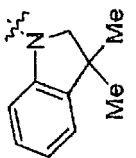
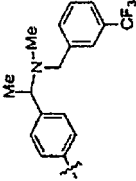
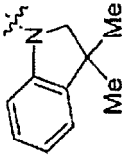
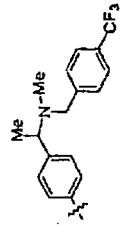
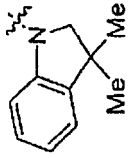
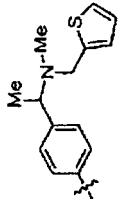
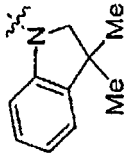
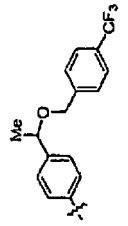
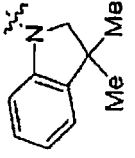
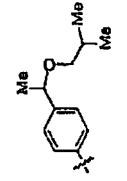
Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
4	1-[2-(4-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	427
5	éster metílico del ácido 1-{3-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxílico		4-OCF ₃ -Ph	470,93
6	éster metílico del ácido 1-{3-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-1 <i>H</i> -indolo-4-carboxílico		4-OCF ₃ -Ph	470,93
7	1-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	430,97
8	1-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	442,96

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
9	1-[2-(4-metoxi-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	442,98
10	1-[2-(5-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	427,06
11	1-[2-(6-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	427
12	1-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	427,05
13	1-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-p-tolil-urea		4-Me-Ph	357,1

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
14	1-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-m-tolil-urea		3-Me-Ph	357,1
15	1-[2-(3-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	429,05
22	1-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	443
26	1-(2-(4-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi) fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	443
29	1-[2-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	429,06

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
30	1-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	429,06
31	1-[2-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	457,28
43	1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	431,03
47	1-[2-(octahidro-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	435
66	1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-p-tolilurea		4-Me-Ph	373

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
70	ácido espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-[6-[[[4-(trifluorometoxi)-píridin-2-il]amino]carbonil]fenil]-, ester fenilmetílico del		4-OCF ₃ -Ph	618
71	urea, N-[2-[1'-(1-metiletil)espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidin]-1(2 <i>H</i>)-il]-3-piridinil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-		4-OCF ₃ -Ph	526
72	1-(4-acetilfenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)píridin-3-il)urea		4-COMe-Ph	401
73	1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)píridin-3-il)-3-(4-(1-hidroxi)fenil)urea		-CH(OH)Me-Ph	403

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
74	1-(4-(1-(3-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)etil)fenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea			574
75	1-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)etil)fenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea			574
76	1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(1-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)etil)fenil)urea			512
77	1-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)etil)fenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea			561
78	1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(1-isobutoxi)etil)fenil)urea			459

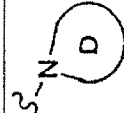

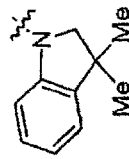
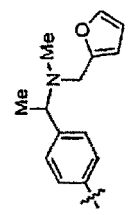
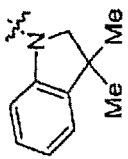
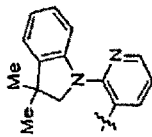
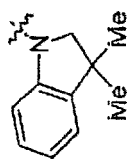
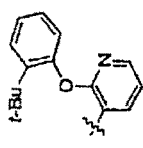
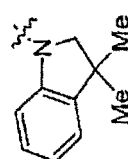
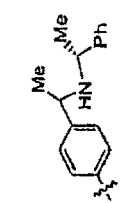
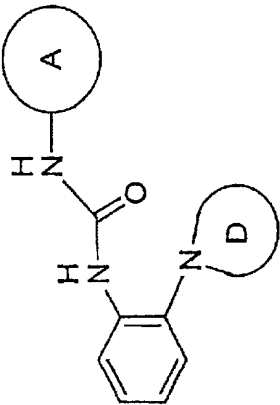


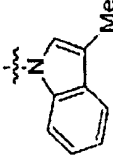
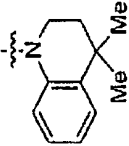
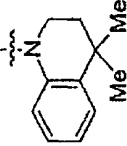
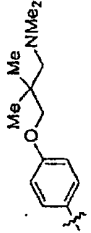
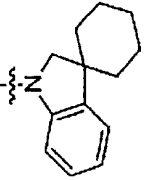
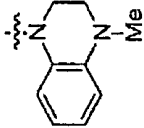


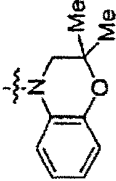
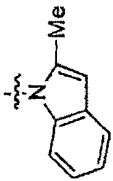
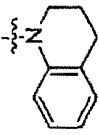
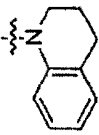
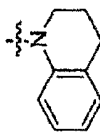
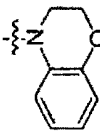
Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
79	1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-((furan-2-ilmetil)(metil)amino)etil)fenil)urea			496
80	1,3-bis(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea			403,15
81	1-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea			508,29
83	1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(1-((R)-1-il)ureafeniletilamino)etil)fenil)urea			506,32



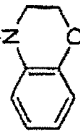
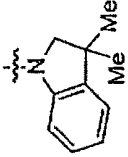
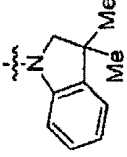
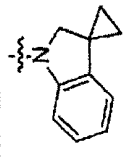
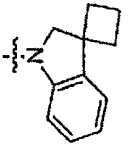
Tabla 2



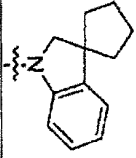
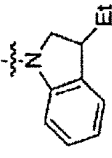
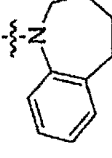
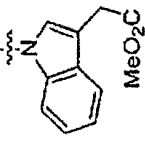
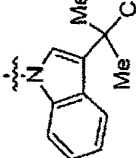




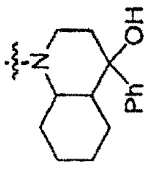
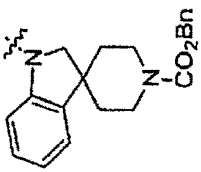
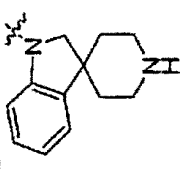
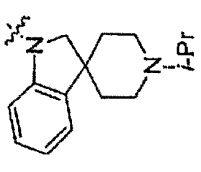
Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
16	1-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	426,06
17	1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-urea		4- <i>t</i> -Bu- Ph	398,11
18	1-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-3-p-tolil-urea		4-Me-Ph	356,08


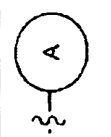
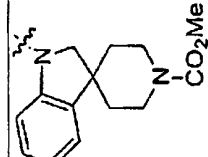
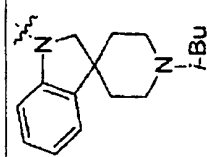
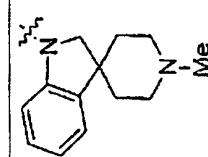
Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
19	1-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-3-m-tolil-urea		3-Me-Ph	356,08
20	1-[2-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	456
21	1-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-3-[2-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil]-urea			501
23	1-(2-(espiro-ciclohexilindolin-1-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	482
24	1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	443



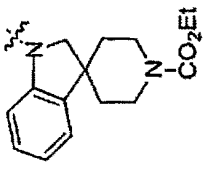
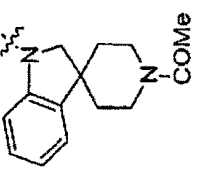
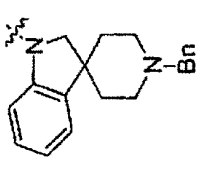
Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
25	1-(2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	458
27	1-[2-(2-metil-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	426,02
28	1-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	428,06
32	1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil]-urea		4- <i>t</i> -Bu-Ph	400,34
33	1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	442,27
34	1-(4-terc-butil-fenil)-3-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-il)-fenil]-urea		4- <i>t</i> -Bu-Ph	402,29



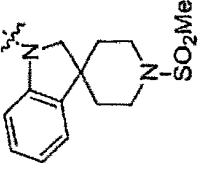
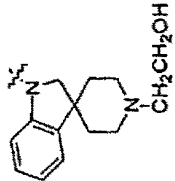
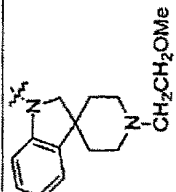
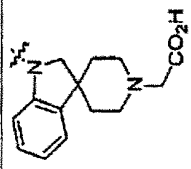
Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
35	1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	430,28
36	1-(4-fert-butil-fenil)-3-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-fenil]-urea		4- <i>t</i> -Bu- Ph	415,17
37	1-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	442,31
38	A/(2-espiro[ciclopropano-1,3'-[3 <i>H</i>]indol]-1'(2' <i>H</i>)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea		4-OCF ₃ -Ph	440
39	A/(2-espiro[ciclobutano-1,3'-[3 <i>H</i>]indol]-1'(2' <i>H</i>)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea		4-OCF ₃ -Ph	454,31

Ej. Nº	Nombre Químico			EM (M+1)
40	<i>N</i> -(2-espiro[ciclopentano-1,3'-[3 <i>H</i>]indol]-1'(2' <i>H</i>)-ifeníl)- <i>N</i> '-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea		4-OCF ₃ -Ph	468,25
41	1-[2-(3-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	440,12
42	1-[2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>b</i>]azepin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	442,23
44	éster metílico del ácido (1-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1 <i>H</i> -indol-3-il)-acético		4-OCF ₃ -Ph	484
46	1-{2-[3-(ciano-dimetil-metil)-indol-1-il]-fenil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea		4-OCF ₃ -Ph	479

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
48	1-[2-(4-hidroxi-4-fenil-octahidro-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea		4-OCF ₃ -Ph	526
49	ácido espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-, éster metílico del ácido		4-OCF ₃ -Ph	617,31
50	<i>N</i> -(2-espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidin]-1(2 <i>H</i>)-ilfenil)- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea,		4-OCF ₃ -Ph	483
51	<i>N</i> -[2-[1'-(1-metiletil)espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidin]-1(2 <i>H</i>)-il]fenil]- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea,		4-OCF ₃ -Ph	525

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
52	espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidina]-1'-, ácido éster metílico 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]- carboxílico,		4-OCF ₃ -Ph	541
53	<i>N</i> -[2-[1'-(2-metilpropil)espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'- piperidin]-1(2 <i>H</i>)-i]fenil]- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea,		4-OCF ₃ -Ph	539
54	<i>N</i> -[2-(1'-metilspiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidin]- 1(2 <i>H</i>)-i]fenil]- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea,		4-OCF ₃ -Ph	497

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
55	espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidina]-1'-ácido éster etilico, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]- carboxílico,		4-OCF ₃ -Ph	555
56	1'-acetil-1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-)epiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidina],		4-OCF ₃ -Ph	525
57	<i>N</i> -[2-[1'-(fenilmetil)espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'- piperidin]-1(2 <i>H</i>)-il]fenil]- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea,		4-OCF ₃ -Ph	573

Ej. N°	Nombre Químico			EM (M+1)
58	,1,2-dihidro-1'-(metilsulfoni)-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidina]		4-OCF ₃ -Ph	561
59	<i>N</i> -[2-[1'-(2-hidroxietil)espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidin]-1-(2 <i>H</i>)-il]fenil]- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea,		4-OCF ₃ -Ph	527
60	urea, <i>N</i> -[2-[1'-(2-metoxietil)espiro[3 <i>H</i> -indol-3,4'-piperidin]-1-(2 <i>H</i>)-il]fenil]- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-		4-OCF ₃ -Ph	541
61	espiro[3 <i>H</i> -indolo-3,4'-piperidina]-1'-ácido, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-acético		4-OCF ₃ -Ph	541


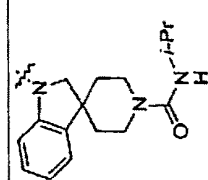
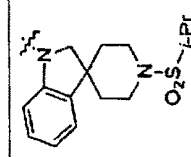

Ej. N°	Nombre Químico		EM (M+1)
67	1,2-dihidro-N-(1-metiletil)-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxamida,		568
68	1,2-dihidro-1'-[(1-metiletil)sulfonil]-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina],		589
82	1-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)urea		507,30

TABLA 3

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	EM (M+1)
62	urea, <i>N</i> -(4-ciano-2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-ilfenil)- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-		507
63	urea, <i>N</i> -(5-ciano-2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-ilfenil)- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-		507
64	urea, <i>N</i> -(4-ciano-2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-ilfenil)- <i>N'</i> -[4-(dimetilamino)fenil]-		466
65	1-(4-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-urea		443
69	urea, <i>N</i> -(2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-il-3-tienil)- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-		488

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son agentes antiagregantes plaquetarios 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 con plaquetas. Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno asociado con plaquetas” se refiere a cualquier trastorno que se puede prevenir, aliviar parcialmente o curar por la administración de un agente antiagregante plaquetario. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de diversos trastornos asociados con plaquetas que incluyen: afecciones trombóticas o tromboembólicas; síndromes coronarios agudos (tales como arteriopatía coronaria, infarto de miocardio (MI), angina inestable y MI sin onda Q; apoplejía tromboembólica (tal como la que se produce por fibrilación auricular o trombo parietal ventricular (fracción de eyección baja)); trombosis venosa (que incluye trombosis venosa profunda); trombosis arterial; trombosis cerebral; embolia pulmonar; embolia cerebral; arteriopatía oclusiva periférica (por ejemplo, arteriopatía periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de pierna, prevención de amputación, prevención de morbilidad cardiovascular tal como MI, apoplejía o muerte); consecuencias tromboembólicas de cirugía, cardiología de intervención o inmovilidad; consecuencias tromboembólicas de medicación (tales como anticonceptivos orales, sustitución de hormonas y heparina); consecuencias trombóticas de enfermedad vascular aterosclerótica y ruptura de placas ateroscleróticas que conducen a isquemia tisular; prevención de formación de placas ateroscleróticas; aterosclerosis por trasplante; complicaciones tromboembólicas de embarazo que incluye pérdida fetal; consecuencias tromboembólicas de trombofilia (por ejemplo, Factor V de Leiden y homocistinemia); consecuencias pro-trombóticas y/o complicaciones de cáncer; prevención de trombosis sobre superficies artificiales (tales como endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre, derivaciones, puertos de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.); coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada (CID)); síndromes de coagulación; aterosclerosis de remodelación vascular, reestenosis e infección sistémica; prevención de metástasis e implante de tumor; complicaciones diabéticas que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía; inflamación; isquemia (tal como la que se produce por oclusión vascular, infarto cerebral, apoplejía y enfermedades vasculares cerebrales relacionadas); síndrome de Kasabach-Merritt; fibrilación auricular; aumento ventricular (que incluye miopatía cardíaca dilatada e insuficiencia cardíaca); reestenosis (por ejemplo, después de lesión arterial inducida de forma endógena o de forma exógena).

Además de actuar como agentes anti-plaquetarios, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar utilidad en una diversidad de otros entornos incluyendo como inhibidores de resorción ósea tales como los que se encuentran en diversas afecciones osteoporóticas, como inhibidores de secreción de insulina en afecciones de hiperinsulinemia, como agentes vasoconstrictores tales como los usados en casos de choque séptico o hipovolémico, como inhibidores de relajación de músculo liso tal como para el tratamiento de incontinencia o en otros casos en los que la inhibición de la transmisión nerviosa del simpático sería de beneficio terapéutico tal como nociocepción o regeneración de tejido neuronal. Estas y otras muchas utilidades potenciales para antagonistas de P2Y₁ se han revisado recientemente (Burnstock, G. y Williams, M. J. *Pharm. Exp Ther.* 2000, 295, 862-9) y se sugieren en ese documento.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles adicionalmente como agentes de diagnóstico y auxiliares. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser útiles para mantener la reactividad de sangre completa fraccionada que contiene plaquetas tal como se requiere para ensayo analítico y biológico o transfusiones. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para mantener la permeabilidad de vasos sanguíneos junto con cirugía vascular que incluye revascularización, reconstrucción arterial, aterectomía, injerto vascular y permeabilidad de endoprótesis vascular, implante y trasplante de órganos, tejidos y células. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para mantener la permeabilidad de vasos sanguíneos junto con cardiología de intervención o cirugía vascular que incluye revascularización, reconstrucción arterial, aterectomía, injerto vascular y permeabilidad de endoprótesis vascular, implante y trasplante de órganos, tejidos y células.

*Ensayos de P2Y₁*50 *A. Ensayo de Unión*

Se usó un ensayo de unión a membrana para identificar los inhibidores de [³³P] 2MeS-ADP que se une 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 codificantes esenciales se subclonaron en pCDNA 3.1 (Invitrogen) para producir una construcción de expresión de P2Y₁. Después, esta construcción se introdujo por transfección en la línea de células de riñón embrionario humano HEK-293 y los transfectantes estables se seleccionaron en Genetecín® (sulfato de G418; Life Technologies). Varias líneas se exploraron para actividad de unión y una (HEK293 #49) se seleccionó para caracterización adicional. Las membranas se prepararon cultivando HEK293 #49 en placas de 150 mm en DMEM/FBS al 10% en presencia de 1 mg/ml de G418 hasta que las células fueron confluentes al 80-90%. Después, las placas se lavaron con D-PBS frío (4°C) dos veces y las células se recogieron por raspado en 10 ml de D-PBS. Las células se sedimentaron por centrifugación (1.000 g, 10 min, 4°C) y el sedimento resultante se resuspendió en Tampón de Lisis (Tris 10 mM (7,4), MgCl₂ 5 mM que contiene combinado de inhibidor de proteasa Complete® (Roche Cat #1873580) como se recomienda por el fabricante). Después, la suspensión se homogeneizó en un homogeneizador Dounce (10-15 impulsos; mano de mortero B, en hielo) y el homogeneizado se centrifugó a 1.000 g, 4°C, 5 min para sedimentar restos grandes. El sobrenadante se centrifugó a 150.000 g, 4°C, durante 1 hora y el sedimento de membrana 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 almacenó a -70°C hasta el uso.

Las reacciones de unión se realizaron en FlashPlates WGA (PerkinElmer Life Sciences, Cat # SMP105A) en un volumen de 200 μ l que contenía ~45 fmol de receptor P2Y₁ (5 μ g de proteína total), [³³P] 2MeS-ADP 0,5 nM (PerkinElmer; 2.000 Ci/mmol) y diversas concentraciones del compuesto de ensayo (habitualmente entre 50 nM y 10 pM) en Tampón B que contenía DMSO al 1%. Las reacciones se dejaron avanzar hasta la finalización a temperatura ambiente durante 1 hora y después se aspiró la solución acuosa. Las placas se sellaron y el [³³P] residual unido a la placa se determinó por recuento por escintilación. Las curvas de dosis-respuesta (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 para el receptor P2Y₁ era 1,4 nM.

En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares descritos en los anteriores ejemplos, muestran K_i iguales o menores a 10 μ M en el ensayo de unión de P2Y₁, demostrando de este modo 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 menores de 5 μ M, preferiblemente iguales o menores de 1 μ M, más preferiblemente iguales o menores de 0,5 μ M.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación entre sí o con otros agentes antiagregantes plaquetarios. Adicionalmente, los presentes compuestos se pueden usar en combinación con uno o más de diversos otros agentes terapéuticos, que incluyen: agentes antiarrítmicos; agentes antihipertensores; agentes antitrombóticos y/o antitrombolíticos; bloqueantes del canal de calcio (tipo L y tipo T); glucósidos cardíacos; diuréticos, antagonistas de receptor de mineralocorticoides; inhibidores de fosfodiesterasa, agentes hipocolesterolemiantes (esteroideos y no esteroideos); agentes antiosteoporóticos; terapias de sustitución de hormonas; anticonceptivos orales; anticoagulantes; agentes antiobesidad; agentes ansiolíticos; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; agentes antiulcerosos y para enfermedad de reflujo gastroesofágico; hormona de crecimiento y/o secretagogos de hormona de crecimiento; miméticos tiroideos (que incluyen antagonista de receptor tiroideo); agentes antiinfecciosos; agentes antivíricos; agentes antibacterianos; y agentes antifúngicos.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados para el uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de Clase I (tales como propafenona); agentes de Clase II (tales como carvedilol y propranolol); agentes de Clase III (tales como sotalol; dofetilida, amiodanola, azimilida e ibutilida); agentes de Clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); agentes de apertura del canal de K⁺ tales como inhibidores de I_{Ach} e inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los descritos en la Publicación de Solicitud de Estados Unidos 20030022890).

Los ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: bloqueantes alfa adrenérgicos; bloqueantes beta adrenérgicos; bloqueantes del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida; hidroflumetiazida; bendroflumetiazida, metilclorotiazida, tricloretiazida, politiazida, bentiazida, ácido etacrínico, tricinafén, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán); antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.359 y 6.043.265); antagonista dual de ET/AII (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat, gemopatrilat y nitratos); y β -bloqueantes (por ejemplo, propranolol, nadolo o carvedilol).

La expresión agentes antiagregantes plaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo al agregación, adhesión o secreción granular de plaquetas. Los agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, doxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. De los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A₂ (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de tromboxano-A₂-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiagregantes plaquetarios adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, incluyen: antagonistas de receptor de ADP (adenosina difosfato) que incluyen antagonistas de P₂Y₁₂ y otros antagonistas de P₂Y₁. Los antagonistas del receptor de P₂Y₁₂ son, pero sin limitación, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y CS-747, que incluyen sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El clopidogrel es un agente incluso más preferido.

Los ejemplos de anticoagulantes adecuados (o agentes inhibidores de la coagulación) para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina y heparina (heparina no fraccionada tal como enoxaparina y dalteparina o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el mercado, por ejemplo, LOVENOXTM), pentasacáridos sintéticos, inhibidores de trombina de acción directa que incluyen hirudina y argatroban, inhibidores de factor VIIa, IXa, Xa u XI conocidos en la técnica.

ES 2 328 716 T3

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

Los ejemplos de bloqueantes de canal de calcio adecuados (tipo L o tipo T) para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo.

Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaína.

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

Los ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoides adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplirina.

Los ejemplos de agentes hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes adecuados y terapias de perfil lipídico para el 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 conocido como itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina o atavastatina o visastatina)); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácido biliar (tales como questrano); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipooxigenasa; inhibidores de absorción de colesterol; e inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414).

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: biguanidas (por ejemplo, metformina); inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa); insulinas (que incluyen secretagogos de insulina o sensibilizadores a insulina); meglitinidas (por ejemplo, repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipicida); combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiozolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAM-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.548.529, péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4).

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

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: predisona; dexametasona; enbrel; inhibidores de proteína tirosina cinasa (PTK); inhibidores de ciclooxigenasa (que incluyen AINE e inhibidores de COX-1 y/ COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; piroxicam; naproxeno; celecoxib; y/o rofecoxib.

Los ejemplos de agentes antiosteoporóticos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato y raloxifeno.

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

Los ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat e inhibidores de aP2 (tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.548.529).

Los ejemplos de agentes ansiolíticos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxicina.

Los ejemplos de agentes anti-proliferativos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epitilonas, cisplatino y carboplatino.

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

Los diversos agentes terapéuticos adicionales que se han descrito anteriormente se pueden emplear en la misma forma farmacéutica con el compuesto de fórmula I o en diferentes formas farmacéuticas, en dosificaciones y regímenes que se conocen generalmente en la técnica o en PDR.

Los compuestos de la presente invención pueden actuar de un modo sinérgico con uno o más de los anteriores agentes para prevenir la reoclusión después de una terapia trombolítica exitosa y/o reducir el tiempo hasta la reperusión. Los compuestos de la presente invención también pueden permitir dosis reducidas del agente trombolítico a usar y, por lo tanto, minimizan los potenciales efectos secundarios hemorrágicos.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos convencionales o de referencia, por ejemplo, como un patrón de calidad o control en experimentos o ensayos que implican la inhibición del receptor de ADP de plaquetas. Tales compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para el uso en investigación farmacéutica que implica el receptor de ADP de plaquetas. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto garantizaría al investigador que el ensayo se ha estado realizando apropiadamente y proporciona una base para comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en ensayos de diagnóstico que implican el receptor de ADP de plaquetas. Por ejemplo, la presencia de P2Y₁ en una muestra desconocida se podría determinar por adición del compuesto radiomarcado pertinente a la muestra y midiendo el alcance de la unión al receptor P2Y₁.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación tiene por objeto incluir, pero sin limitación, kits y envases. El artículo 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 indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico. El artículo de fabricación puede comprender además: (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 respectivo recipiente aloja el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para alojar una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, enviar y/o sellar individualmente/en volumen. El primer recipiente tiene por objeto abarcar un frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, alojar, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para alojar el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, cartulina o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsillos y sacos. El prospecto se puede unir físicamente al exterior del primer recipiente por cinta, adhesivo, grapas u otro procedimiento de unión o puede permanecer dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Alternativamente, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté unido físicamente por cinta, adhesivo, grapas u otro procedimiento de unión. Alternativamente, puede estar adyacente a o tocar el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

El prospecto es una etiqueta, indicador, marcador, etc. que enumera información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información enumerada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna en el área en el que se tiene que vender el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos). Preferiblemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto se puede preparar a partir de cualquier material en el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferiblemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartulina, papel metalizado, papel reforzado con adhesivo o plástico, etc.) sobre el que se ha formado la información deseada (impreso o aplicado).

Dosificación y formulaciones

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación sincronizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas las formas farmacéuticas en uso se conocen bien por los especialistas habituales en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de adminis-

tración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del receptor; la naturaleza y el alcance 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 prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, detener o bloquear el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 1,0 y 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única o la dosificación total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o por rutas transdérmicas usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación, por supuesto, será continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados en el presente documento de forma colectiva vehículos farmacéuticos) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma deseada de administración, es decir, comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes orales o similares y son coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes 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 arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigible. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caproplatona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará presente de forma general en una cantidad de aproximadamente el 0,5-95% en peso basándose en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido estérico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos obtenidos por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua de medicación a lo largo de un periodo de horas. Los comprimidos obtenidos por compresión pueden estar revestidos con azúcar o revestidos con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o puede tener revestimiento entérico para disgregación selectiva en el tubo gastrointestinal.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saporíferos para aumentar la aceptación del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa (glucosa) acuosa y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como

bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno y clorobutanol.

- 5 Los vehículos farmacéuticamente adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

10 Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes coagulantes, 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 comprimido, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes generalmente 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.

15 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiagregante plaquetario, a modo de guía general, una dosificación diaria típicamente puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a 150 miligramos del agente antiagregante plaquetario, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 3 miligramos de agentes antiagregantes plaquetarios por kilogramo de peso corporal del paciente.

20 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con agente trombolítico, típicamente, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosificación habitual del agente trombolítico cuando se administra solo se puede reducir aproximadamente el 70-80% cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

30 Cuando 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 de dosificación típica se puede reducir con respecto a la dosificación habitual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

35 Particularmente, cuando se proporciona como una unidad de dosificación única, existe el potencial de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única, se formulan de tal forma que aunque los ingredientes activos se combinan en una unidad de dosificación unitaria, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir, reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener revestimiento entérico. Con revestimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no solamente minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo gastrointestinal de tal forma que uno de estos componentes no se libere al estómago pero se libere en su lugar al intestino. Uno de los ingredientes activos también puede estar revestido con un material que afecta a una liberación sostenida a lo largo del tubo gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingrediente activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede tener revestimiento entérico de manera adicional de tal forma que la liberación de este componente tenga lugar solamente en el intestino. Otra estrategia más

40 implicaría la formulación de un producto de combinación en el que uno de los componentes esté revestido con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también esté revestido con un polímero tal como una calidad de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados como se conocen en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

50 Estos así como otros modos de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, administrados en una forma farmacéutica única o administrados en formas separadas pero al mismo tiempo del mismo modo, serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica, una vez provistos de la presente descripción.

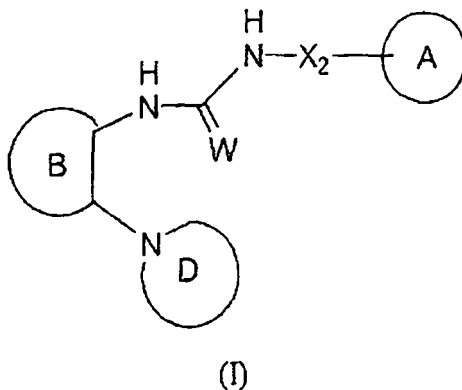
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

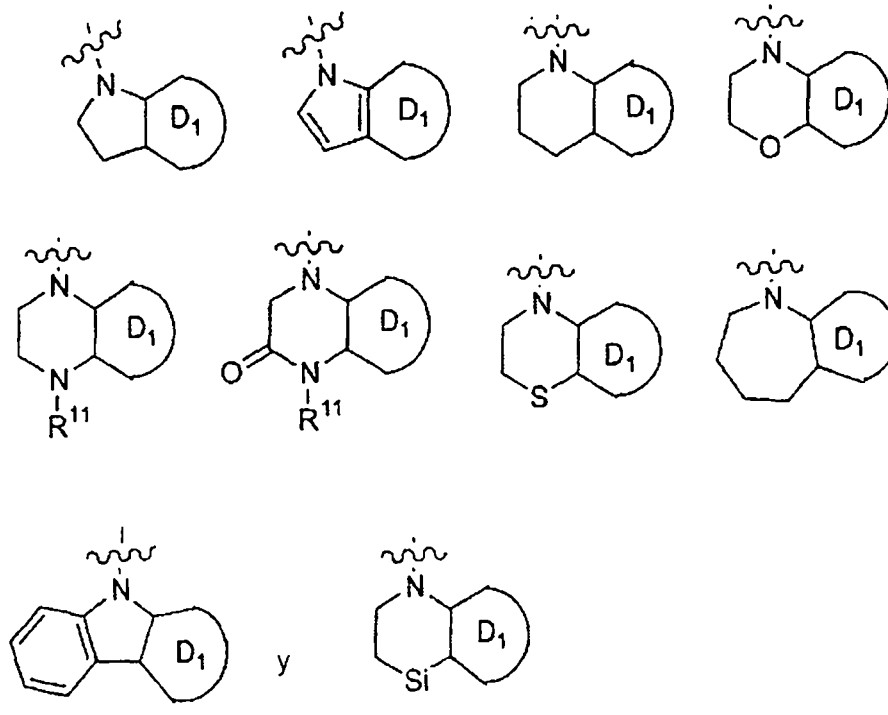


o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

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 entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^1 ;

el anillo B es fenilo o naftilo sustituido con 0-4 R^7 , o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR^{11} , $S(O)_p$ y O, en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R^7 ;

el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:



en el que D_1 es un carbociclo de 5 a 7 miembros o un heterociclo de 5-6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, y 0-2 grupos carbonilo, y 0-3 dobles enlaces;

W es O o S,

ES 2 328 716 T3

$$\text{X}_2 \text{ es } -(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_s - \text{o} - (\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_t \text{C(O)}(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_r:$$

R¹ es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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, -C(O)NR¹⁴(CR^fR^f)_tN¹²R¹³, (CR^fR^f)_r-OC(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)R^d, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴C(O)OR^h, -NR¹⁴(CR^fR^f)_nC(O)R^d, -NR¹⁴CO(CR^fR^f)_nOR^c, -(CH₂)_r-CR¹³(=NOR^c), -S(O)_pNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-NR¹⁴S(O)_pNR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴S(O)_pR^d, -S(O)₂CF₃, -S(O)_rR^d, -S(O)₂R^d, -OP(O)(OEt)₂, -O(CH₂)₂OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, alquilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquilino 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 entre N, NR¹¹, O y S(O), en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

como alternativa, dos R¹ sobre 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 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre 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:

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, =O, F, Cl, Br, I, -(CR^fR')_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -(CR^fR')_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR')_r-C(O)OR^c, -(CR^fR')_r-C(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR')_r-NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, Si(Me)₃, Si(alquilo C₁₋₄)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄-, alquilo 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 0-1 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-1 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-1 R^a, -(CR^fR')_r carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR')_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e.

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, junto con el átomo de carbono o el átomo de silicio al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O, Si y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b :

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen 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 entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b:

R⁷ es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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, 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 0-3 R^b o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b}, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b:

como alternativa, dos R⁷ sobre 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 en el anillo seleccionados entre O, N, NR^{7b} y S(O)_n, 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 cada vez que aparece, 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 cada vez que aparece, 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), -O(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 dichos alquilo, cicloalquilo, fenilo, arilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b, y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_n;

R¹² es, independientemente cada vez que aparece, 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

ES 2 328 716 T3

(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_n C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(CH_2)_n C(O)NH(\text{arilo } C_{6-10})$, $-(CH_2)_n C(O)NH$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_i OC(O)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-(CH_2)_i OC(O)NH(\text{arilo } C_{6-10})$, $-(CH_2)_i OC(O)NH$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-S(O)_2(CH_2)_n(\text{arilo } C_{6-10})$, $-S(O)_2(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(CR^f R^f)_n$ - (arilo C_{6-10}) o $-(CR^f R^f)_n$ - heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dichos 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 entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$;

R^{13} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

como alternativa, R^{12} y R^{13} , cuando se unen 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 entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$;

R^{14} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{14a} , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{14a} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{14a} , $-(CH_2)_r$ carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^g o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g ;

R^{14a} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-4} , OR^f , Cl, F, Br, I, $=O$, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-S(O)_p R^f$;

R^{16} es, independientemente cada vez que aparece, H, F, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a o $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^b ;

R^{17} es, independientemente cada vez que aparece, H, OH, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

como alternativa, R^{16} y R^{17} sobre 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 entre N, NR^{11} , 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 ;

como alternativa, dos grupos R^{16} sobre 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 entre N, NR^{11} , 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 ;

R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, $=O$, F, OCF_3 , CF_3 , OR^c , SR^c , CN, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_p NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_p R^d$, $-S(O)_2 R^d$, $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e ;

R^b es, independientemente cada vez que aparece, H, $=O$, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_r$ - OR^c , SR^c , CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_r$ - $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)OR^c$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_p NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_p R^d$, $-S(O)_2 R^d$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo 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 , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e ;

R^c es, independientemente cada vez que aparece, H, $-OP(O)(OEt)_2$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^e , $-(CR^f R^f)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^e , $-(CR^f R^f)_r$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CR^f R^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)$ en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

R^d es, independientemente cada vez que aparece, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

R^e es, independientemente cada vez que aparece, H, $=O$, $-(CH_2)_r$ - OR^f , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-(CH_2)_r$ - $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^f$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)OR^f$, $-NR^{14}C(O)R^f$, $-(CH_2)_r$ - $C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2 NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2 NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^{14}SO_2 CF_3$, $-NR^{14}SO_2$ -fenilo, $-S(O)_p CF_3$, $-S(O)_p OR^h$, $-(CF_2)_r CF_3$, $Si(Me)_3$, $Si(Me)_2(t-Bu)$, Si (alquilo $C_{1-4})_3$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^g , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

ES 2 328 716 T3

R^g es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, OR^f , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-SO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^fSO_2CF_3$, $-NR^fSO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ;

R^h es, independientemente cada vez que aparece, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

R^i es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$ en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

s, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3; y

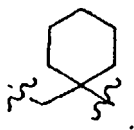
t, cada vez que aparece, se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

con la condición de que cuando el anillo D sea 2,3-dihidroindol-1-ilo, el anillo A es distinto de tiazolilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

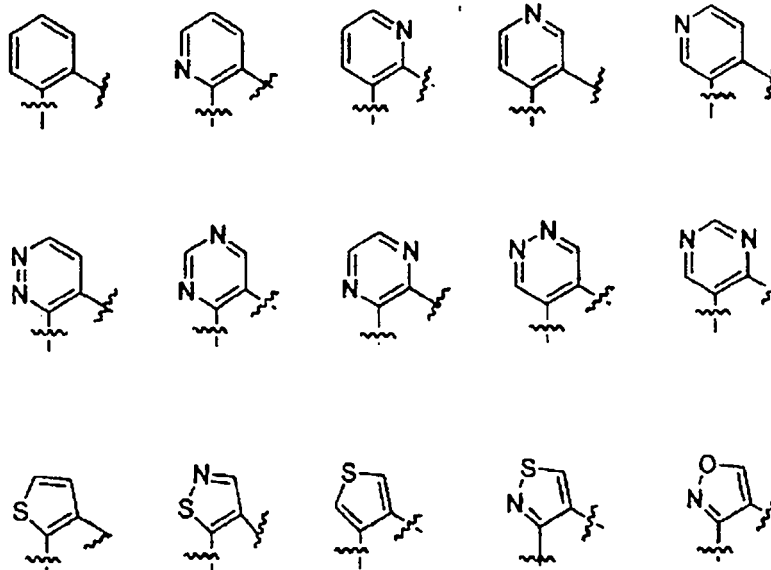
W es O; y

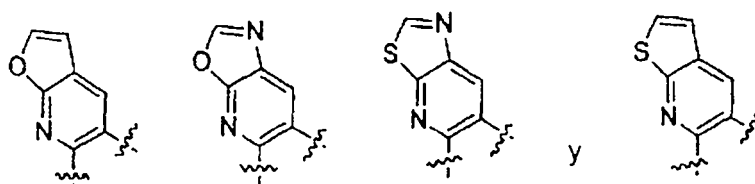
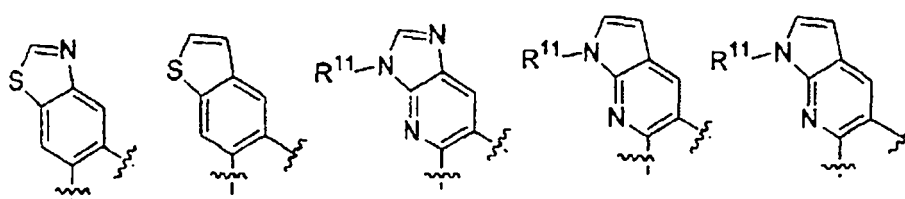
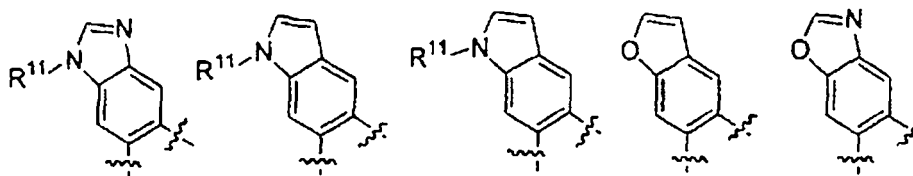
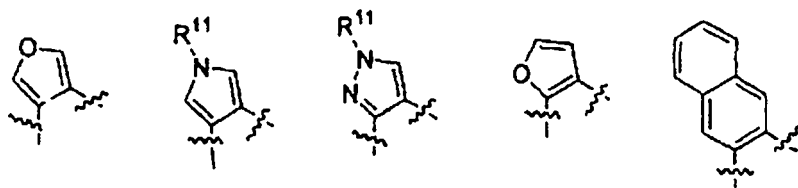
X_2 es un enlace, $-CH_2$, $-CH_2CH_2$, CH_2CHMe , $-CH_2CO-$ o



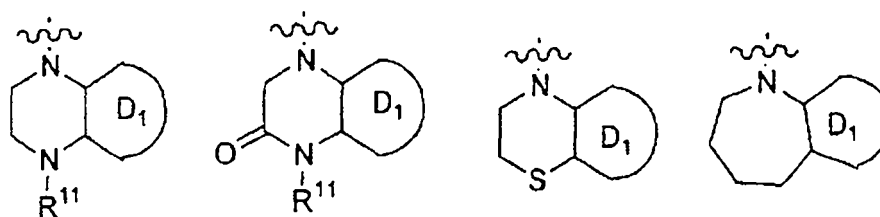
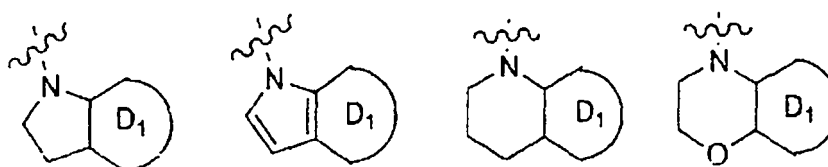
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

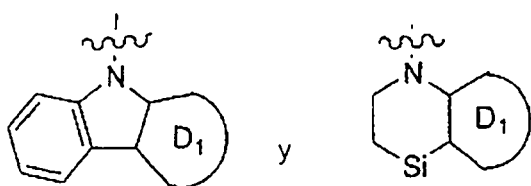
el anillo B está sustituido con 0-3 R^7 y se selecciona entre:





el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:





en el que D_1 se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo y tiazolilo;

W es O; y

X_2 es un enlace.

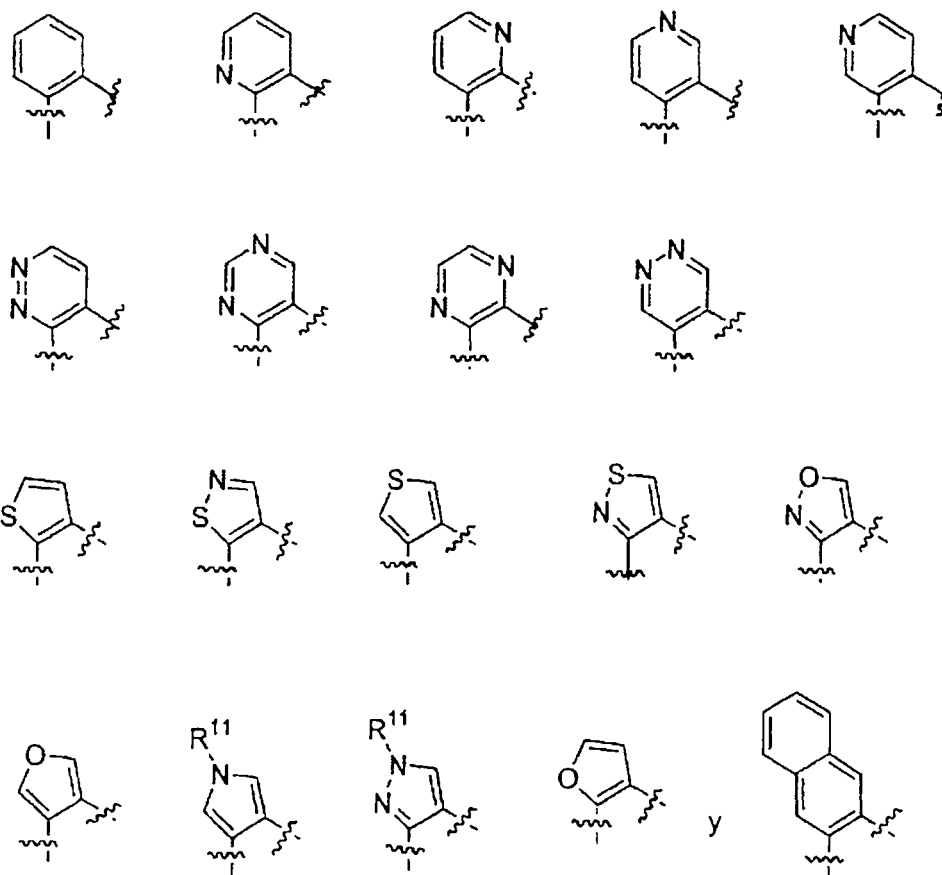
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R^1 y se selecciona entre: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, indolilo y benzoimidazolilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

el anillo A está sustituido con 0-4 R^1 y se selecciona entre: fenilo, piridilo, isoxazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo y benzotiazolilo; y

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



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 es, independientemente cada vez que aparece, 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 entre N, NR^{11} , O y S(O) en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

como alternativa, dos R^1 sobre 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 entre 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 .

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, $-(CR^iR^i)_r-OR^c$, SR^c , CN, CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$, $-Si(Me)_3$, 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 $C_1-C_4-C(O)NH-$, 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 entre N, NR^{11} , O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c ; y como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, y junto con el átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O, Si y S(O), 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b ; como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b .

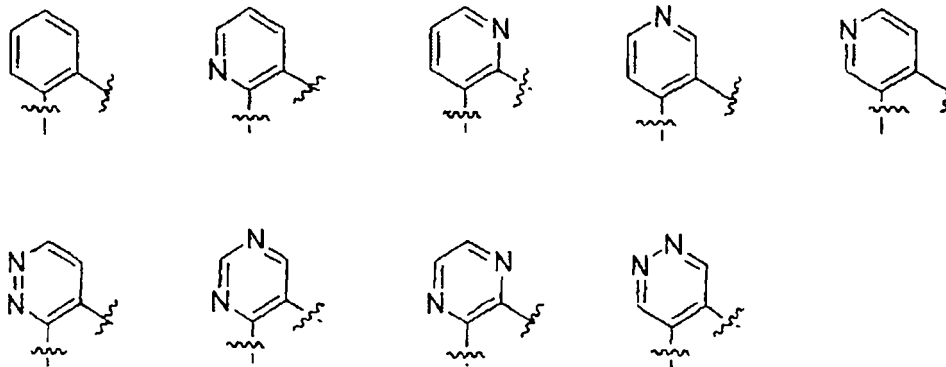
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

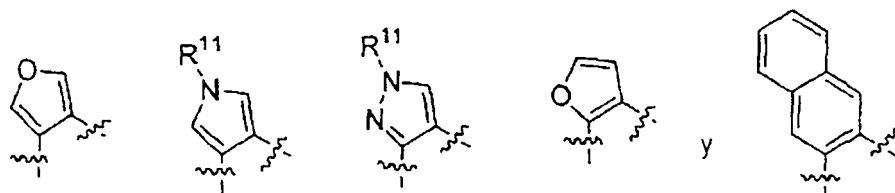
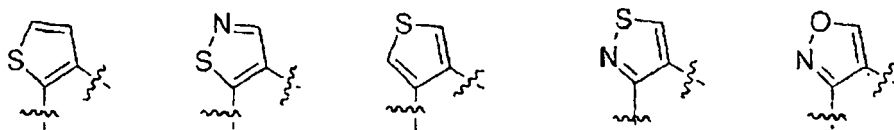
R^{11} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-C(O)(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)O(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O(CH_2)_{2-4}$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2CH_2$ fenilo, $-(CR^fR^f)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CR^fR^f)_r$ -fenilo o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b , y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y S(O)_p.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

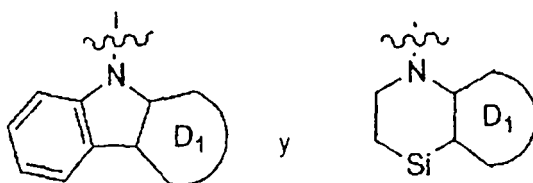
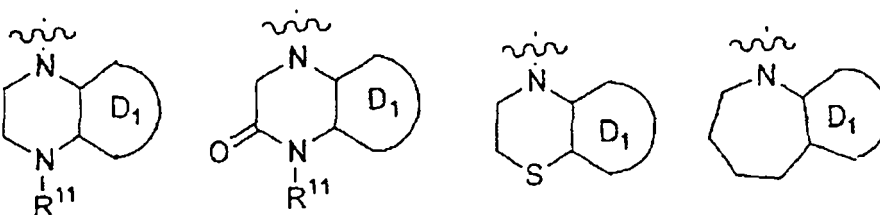
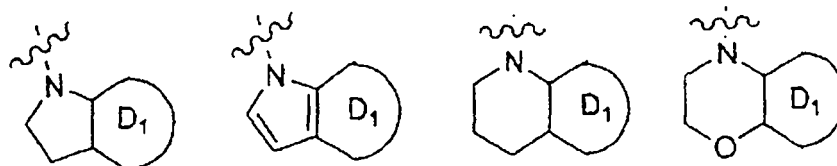
el anillo A está sustituido con 0-4 R^1 y se selecciona entre: fenilo, piridilo, isoxazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo y benzotiazolilo;

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





el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:



en el que D_1 se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiraniilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo y tiazolilo;

W es O;

X_2 es un enlace;

R^1 es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CR^fR^f)_rOR^c$, 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 , alqueno 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 entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

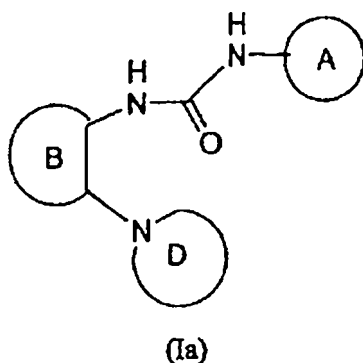
como alternativa, dos R^1 sobre dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, y 0-2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

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, $-(CR^iR^j)_r-OR^c$, SR^c , CN, CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$, $-Si(Me)_3$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo 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 , 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_{3-10} 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 entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c ;

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

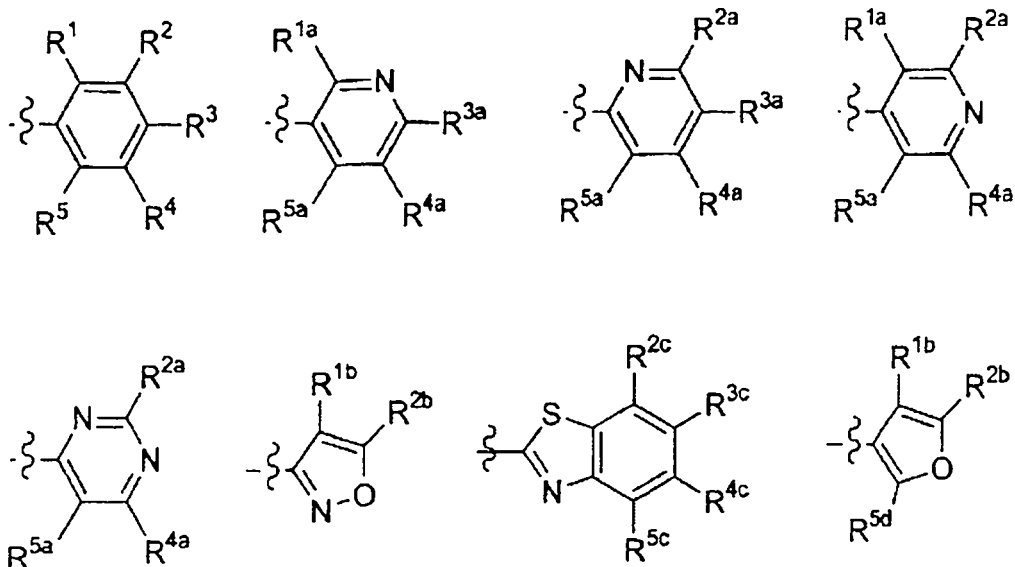
R^{11} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-C(O)(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)O(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O(CH_2)_{2-4}$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2(CH_2)_n$ fenilo, $-(CR^fR^f)_r-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CR^fR^f)_r$ -fenilo o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b , y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$.

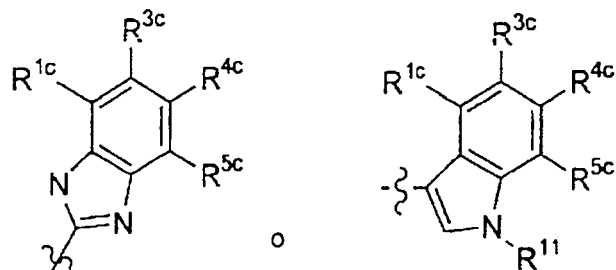
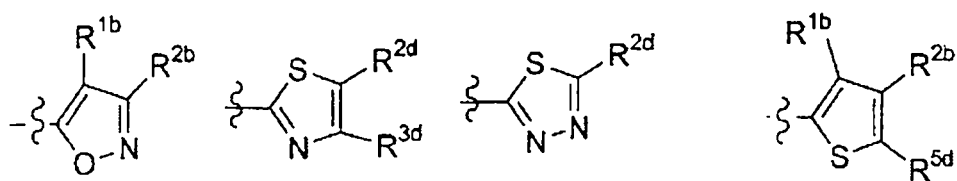
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (Ia):



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente o solvato del mismo, en la que:

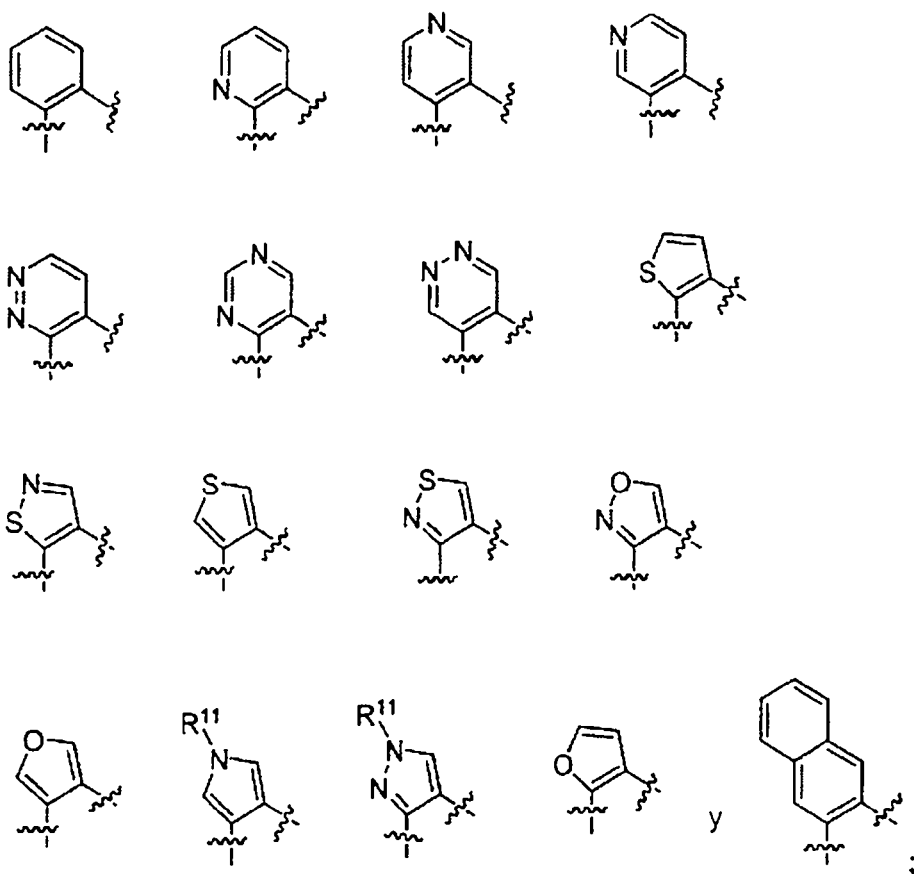
el anillo A es





;

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



;

ES 2 328 716 T3

átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b}, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -O(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-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b, y dichos heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p;

R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)OCH₂fenilo, -(CH₂)_nC(O)OCH₂ (heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nOC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nOC(O)fenilo, -(CH₂)_nOC(O) (heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)Ofenilo, -(CH₂)_nC(O)O (heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NHfenilo, -(CH₂)_nC(O)NH (heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nOC(O)NHfenilo, -(CH₂)_nOC(O)NH (heteroarilo de 5 a 6 miembros), -S(O)₂ (alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -S(O)₂(CH₂)_n (heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CR^fR^f)_n-fenilo o -(CR^fR^f)_n-heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que dichos alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^g; y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^b y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R¹³ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

como alternativa, R¹² y R¹³, cuando se unen 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 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R¹⁴ es, independientemente cada vez que aparece, 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)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-3 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;

R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, 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)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^b es, independientemente cada vez que aparece, 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, haloalquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-C(O)-, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-, alquilo C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^c es, independientemente cada vez que aparece, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_n-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

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

R^e es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_n-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-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_nCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^g, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-arilo C₆₋₁₀ 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 entre N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, o alquilo C₁₋₄;

R^g es, independientemente cada vez que aparece, 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)_nCF₃, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄;

ES 2 328 716 T3

R^h es, independientemente cada vez que aparece, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^g o $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-2 R^g ;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

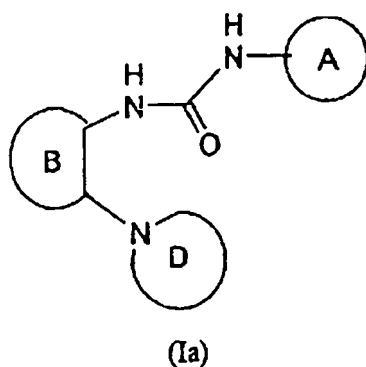
r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

s, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

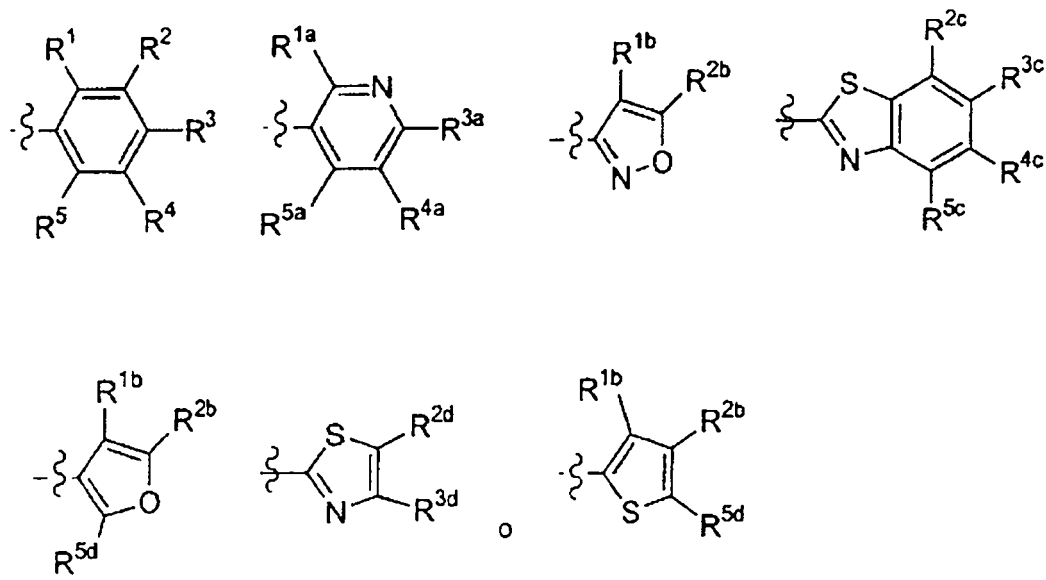
t, cada vez que aparece, se selecciona entre 1 y 2; y

u, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

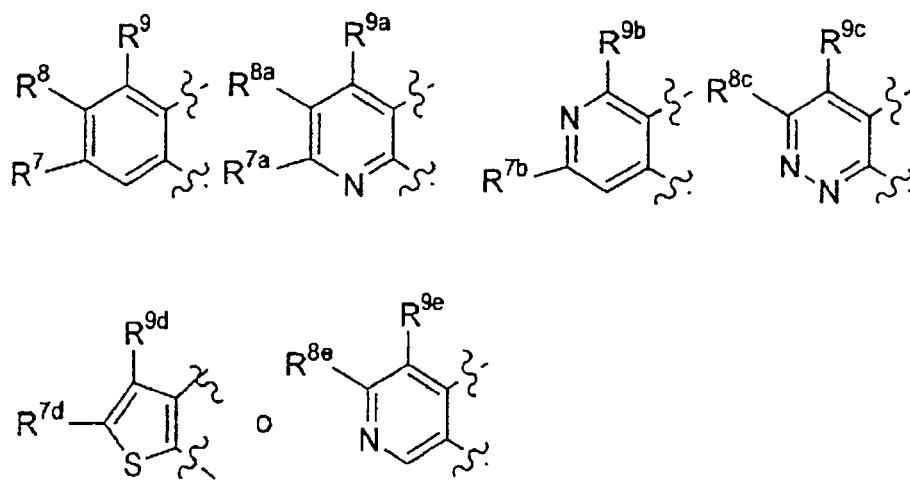
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (Ia):



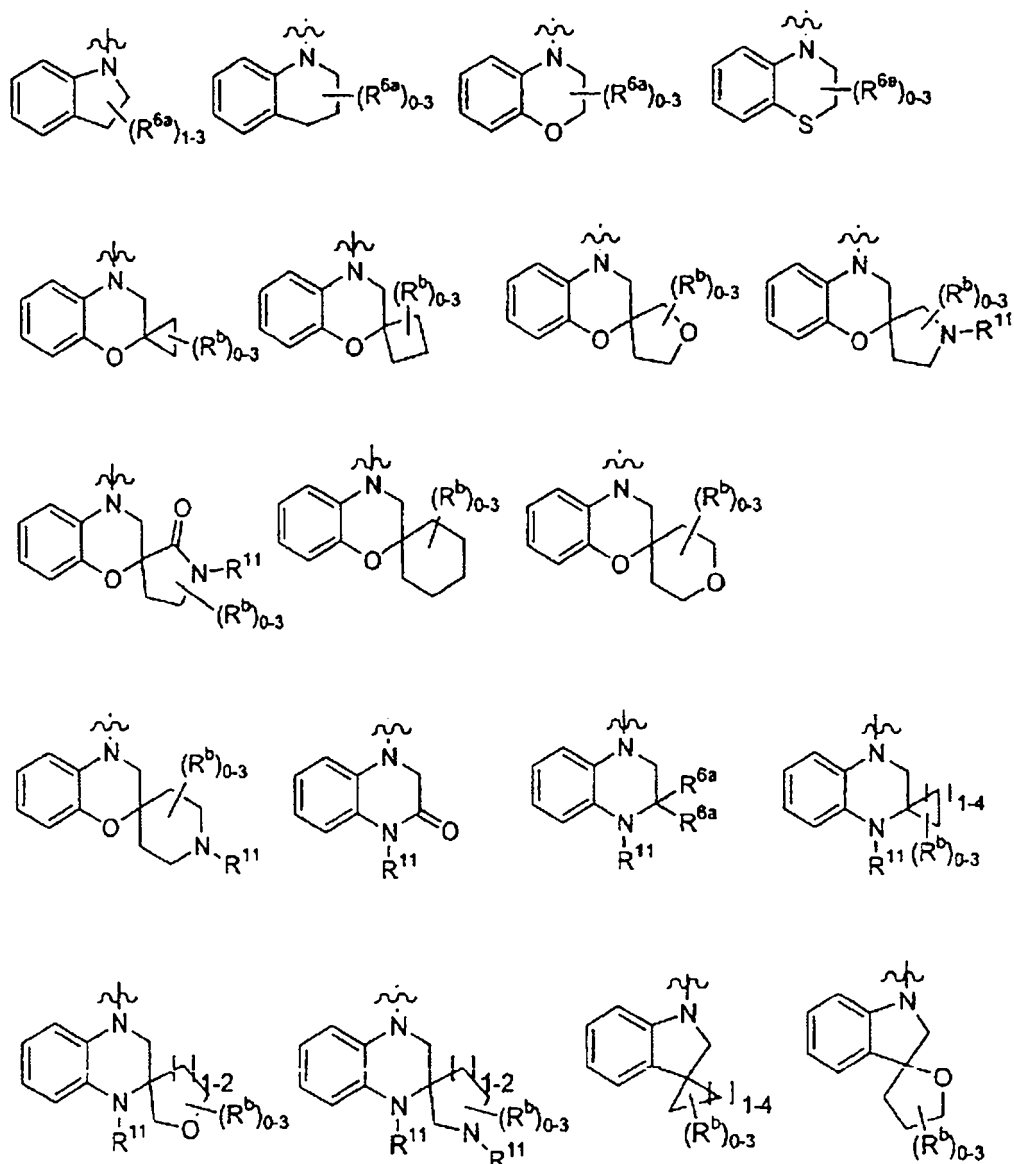
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:
el anillo A es

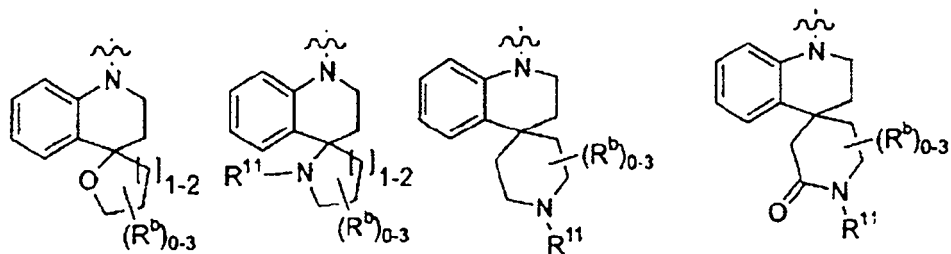


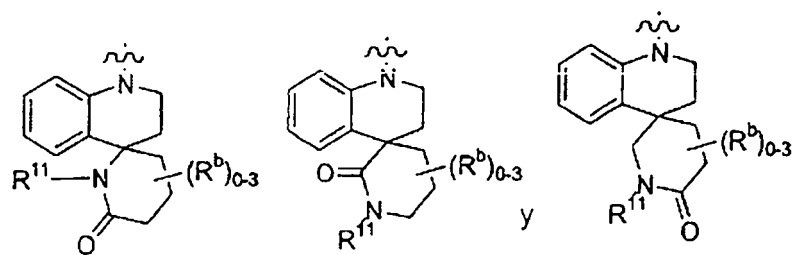
el anillo B es



el anillo D se selecciona entre:

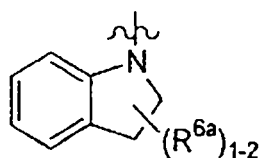






en el que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-2 R^{6a};

R¹, R^{1a}, y R^{1b} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, NH₂, OH,



o fenoxi sustituido con 0-2 R^e;

R², R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, Ph, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-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, benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi o SiMe₃;

R³, R^{3a}, R^{3c} y R^{3d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, NH₂, NMe₂, -CH₂NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(4-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*t*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), -CH(Me)OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, -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)OCH₂(1-Bn-piperidin-4-ilo), -CH₂NHBn, -CH₂NH(4-CF₃-Bn), -CH₂N(Me)Bn, -CH(Me)NHCH₂-piridin-2-ilo, -CH(Me)NHCH₂-piridin-4-ilo, -CH(Me)NHCH₂(6-Cl-piridin-3-ilo), -CH(Me)N(Me)(*t*-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)CH₂CH₂Ph, -CH(Me)N(Me)CH₂-piridin-2-ilo, -CH(Me)N(Me)CH₂-piridin-3-ilo, -CH(Me)N(Me)CH₂-piridin-4-ilo, -CH(Me)N(Me)CH₂-furan-2-ilo, -CH(Me)N(Me)CH₂-tien-2-ilo, -CH(Me)N(Me)CH₂-(5-Me-tien-2-ilo), -CH(Me)N(Me)CH₂-(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)CH₂CN, -CH(Me)N(Bn)CH₂CH₂OH, -CH(Me)N(Bn)CH₂CO₂Me, -CH(Me)N(Bn)CH₂CONMe₂, -CH(Me)N(Bn)CH₂CON(Me)(Bn), -CH(Me)-isoindolin-2-ilo, -CH(Me)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo), -CH(Me)(4-Bn-piperazin-1-ilo), -COMe, CO₂Me, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, 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, 2-*t*-Bu-fenoxi, 2-CF₃-fenoxi, Bn, benzoxi, 3-OMe-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, 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-(*t*-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, 4-Bn-morfolin-2-il-metoxi, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con -CO₂Me, -CH₂OH o -CH₂OMe, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanillo o -OP(O)(OEt)₂;

R⁴, R^{4a} y R^{4c} son H;

R⁵, R^{5a}, R^{5c} y R^{5d} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, F o Cl;

como alternativa, $R^1 + R^2$, $R^2 + R^3$, $R^3 + R^4$, $R^4 + R^5$, $R^{3a} + R^{4a}$, $R^{4a} + R^{5a}$, $R^{1b} + R^{2b}$, $R^{2c} + R^{3c}$, $R^{3c} + R^{4c}$, $R^{4c} + R^{5c}$, $R^{1b} + R^{2b}$, $R^{2d} + R^{3d}$, o $R^{2b} + R^{5d}$, combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-1 grupo carbonilo, y 0-2 dobles enlaces adicionales, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b ;

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, CN, $-C(Me)_2CN$, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , OH, SMe, $S(i-Pr)$, $-C(Me)_2OMe$, $-C(Me)_2OEt$, $-C(Me)_2OPr$, $-CHMeO(CH_2)_2OMe$, $-C(Me)_2(CH_2)_2OMe$, $-C(Et)_2OMe$, $-C(Et)_2OEt$, $COPh$, $-CH=CHCO_2(t-Bu)$, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , CO_2Me , $-CH_2CO_2Me$, cicloalquilo C_{3-7} , Ph, Bn, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo o $-Si(Me)_3$;

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

como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} se unen 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 entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces en el anillo, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R;

R^7 , R^{7a} , R^{7b} y R^{7d} , independientemente cada vez que aparece, H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe o NHMe;

R^8 , R^{8a} , R^{8b} y R^{8c} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, Cl o CN;

R^{11} es, independientemente cada vez que aparece; alquilo C_{1-4} , $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OMe$, $-C(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)fenilo$, $-C(O)bencilo$, $-O(O)O(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)Obencilo$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)NH(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)NHbencilo$, $-S(O)_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-S(O)_2fenilo$, $-S(O)_2bencilo$, fenilo o bencilo;

Y es O, S o NH;

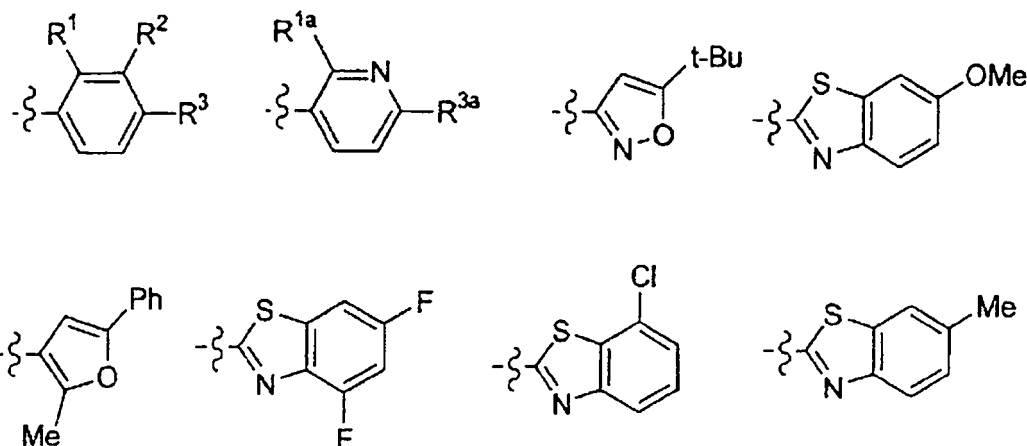
R^b es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , OH, CO_2H , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o bencilo;

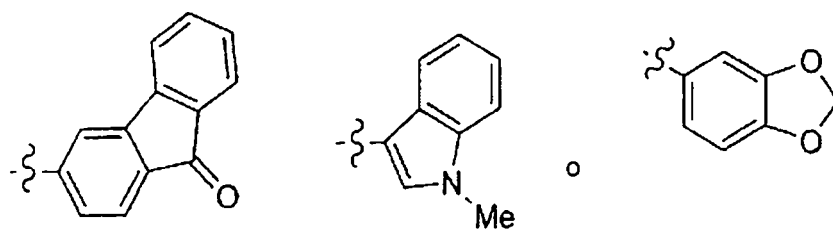
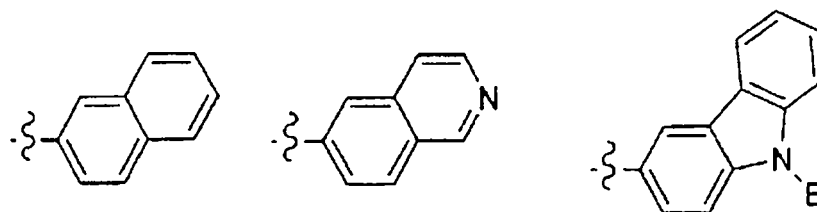
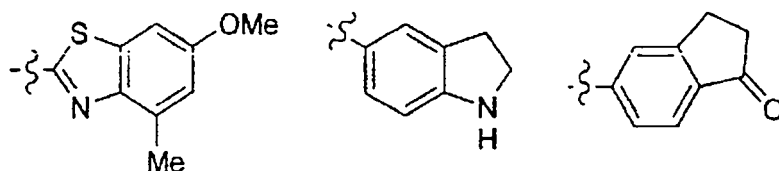
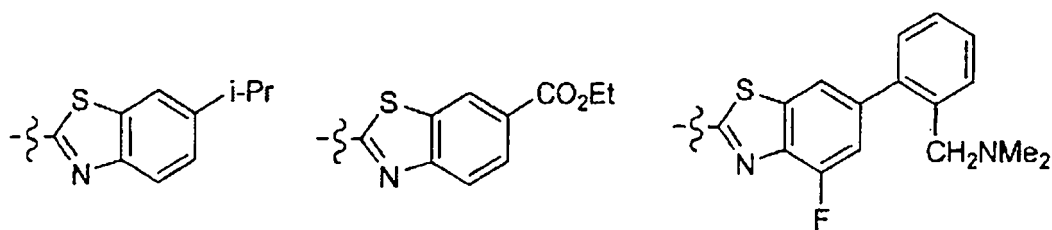
R^e es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , OH, CO_2H , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , o alquilo C_{1-4} ; y

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde: el anillo A es

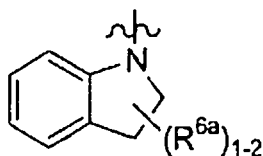
el anillo A es





R¹ es H o F;

R^{1a} es



o fenoxi sustituido con 0-2 R^c;

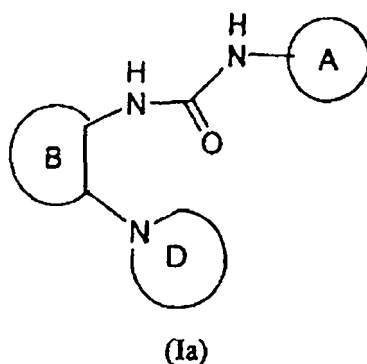
R² es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, isopentoxi, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, NO₂, CF₃, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, (1H-pirrol-1-il)etoxi, (2-Bu-1H-imidazol-4-il)metoxi, (1-Ph-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi, 1-Bn-piperidin-3-oxi, 1-Bn-piperidin-4-oxi, 4-Bn-morfolin-2-il-metoxi, benzoxi o 4-CO₂Me-benzoxi

R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, O*Bu*, O-*t*-Bu, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCF₃, NH₂, NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH₂NMe₂, -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(4-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Pr), -CH(Me)O(*t*-Bu), -CH(Me)O(3-CF₃-Bn), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)O(1-Bn-pirrolidin-3-ilmetilo), COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me,

-O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)CO₂Me, -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, 3-OMe-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, 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-(*t*-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, (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-dioxaborolanillo o -OP(O)(OEt)₂; y

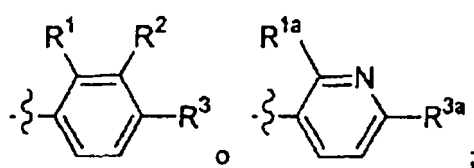
R^{3a} es CF₃, -NHPh, -NH(2-CF₃-Ph), -NH(2-*t*-Bu-Ph), 2-*t*-Bu-fenoxi o 2-CF₃-fenoxi.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (Ia):

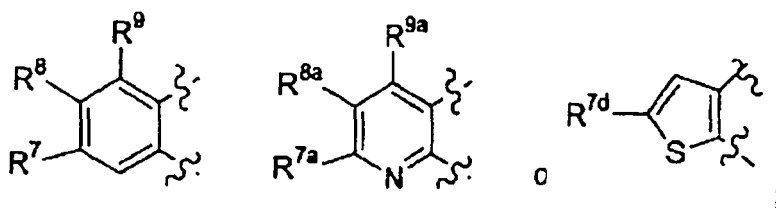


o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

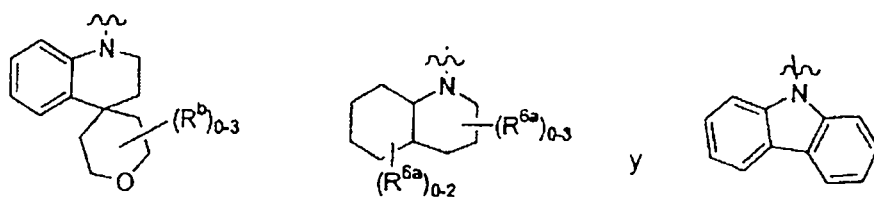
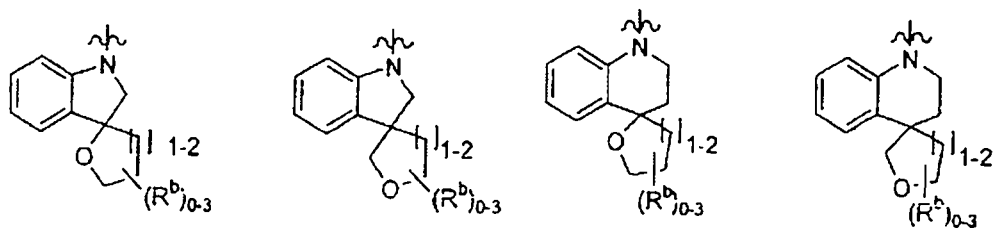
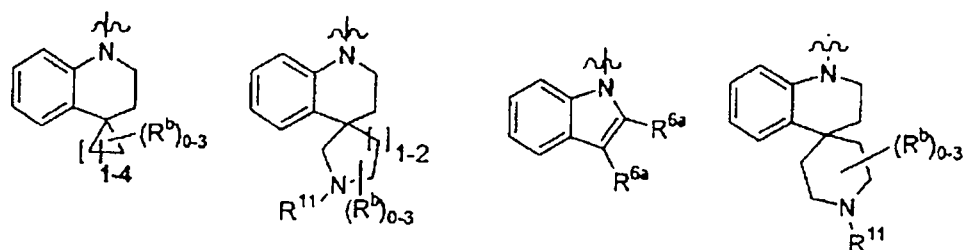
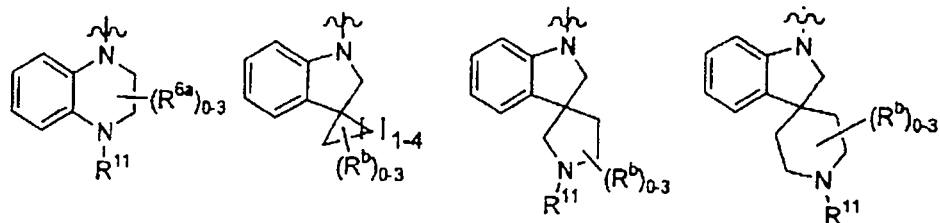
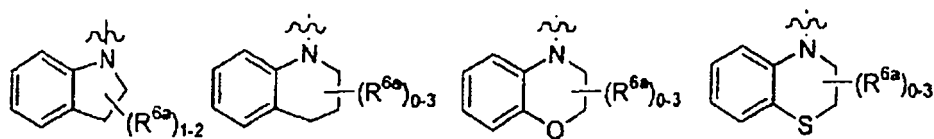
el anillo A es



el anillo B es



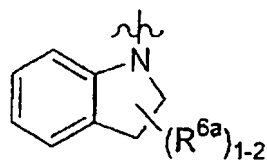
el anillo D se selecciona entre:



en el que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-1 R^{6a} ;

R^1 es H o F;

R^{1a} es



o fenoxi sustituido con 0-2 R^c;

R² es H, F, Cl, Br, Me, *t*-Bu, isopentoxi, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, NO₂, CF₃, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)oxi, (1-Bn-pirrolidin-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 o 4-CO₂Me-benzoxi;

R³ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, Bu, *t*-Bu, OMe, OEt, OPr, *O*-*i*-Pr, O*Bu*, *O*-*t*-Bu, isopentoxi, neohexoxi, -OCH(Me)CH₂O-*t*-Bu, CF₃, OCF₃, NH₂, NMe₂, NEt₂, -NHPh, -N(Me)Ph, -NH(4-OMe-Ph), -NH(2-CF₃-Ph), -CH₂NMe₂, -CH(Me)OH, -CH(Me)O(*i*-Bu), -CH(Me)O(4-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(4-CF₃-Bn), -CH(Me)N(Me)(furan-2-ilmetilo), -CH(Me)N(Me)(tien-2-ilmetilo), -CH(Me)NHCH(Me)Ph, COMe, CO₂Et, -CH₂CO₂Me, -C(Me)₂CO₂Me, -O(CH₂)₅CO₂Et, -O(CH₂)₈CO₂Me, -O(CH₂)₂C(Me)₂OMe, -O(CH₂)₂OCOMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, 1-CH₂OH-ciclopentilo, ciclohexilo, Ph, 2-CH₂OH-fenilo, 2-CH₂N(Me)₂-fenilo, 3-CH₂N(Me)₂-fenilo, 4-CH₂N(Me)₂-fenilo, 2-((3-OH-pirrolidin-1-il)metil)-fenilo, fenoxi, Bn, 3-OMe-benzoxi, 4-CO₂Me-benzoxi, 4-OCF₃-benzoxi, 2,4-diF-benzoxi, ciclohexilmetoxi, ciclohexiletoxi, ciclopentoxi, 3-Me-ciclopentoxi, ciclohexoxi, 4-Me-ciclohexoxi, 4-CO₂Et-ciclohexoxi, 1-Bn-pirrolidin-3-oxi, (1-Bn-pirrolidin-3-il)metoxi, 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-(*t*-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-fenil-butyl)-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, (4-Bn-morfolin-2-il)metoxi, 1-CO₂Me-ciclopentilo, 1-CH₂OMe-ciclopentilo, 1-CO₂Me-ciclobutilo, 1-CO₂Me-ciclopentilo, 1-CO₂Me-ciclohexilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanillo o -OP(O)(OEt)₂;

R³ es H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄;

R^{6a} es, independientemente cada vez que aparece, 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)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, COPh, CO₂Me, CO₂Bn, -CH₂CO₂Me, -CH=CHCO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, Ph, Bn, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo o -Si(Me)₃;

R⁷, R^{7a}, y R^{7d} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe o NHMe;

R⁸ y R^{8a} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, F, Cl o CN;

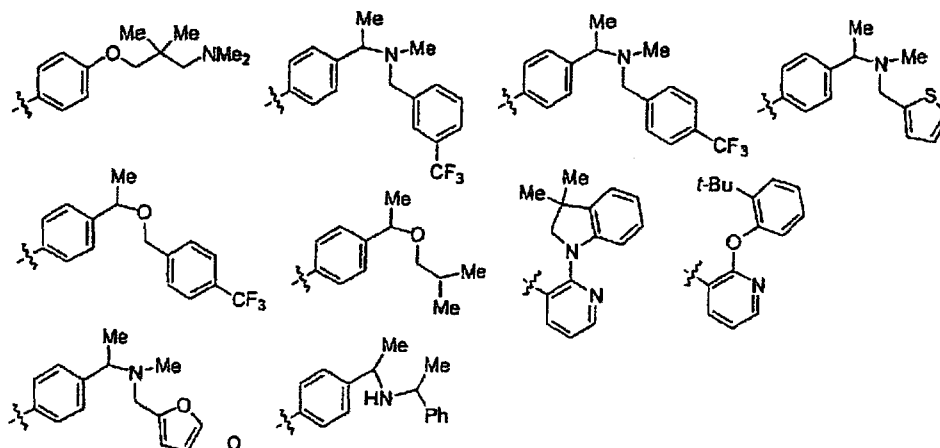
R⁹ y R^{9a} son, independientemente cada vez que aparece, H, Me, F, Cl o CN;

R¹¹ es, independientemente cada vez que aparece, Me, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CO(*i*-Pr), CO₂Me, CO₂Et, CO₂Bn, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CONH(*i*-Pr) o SO₂(*i*-Pr); R^b es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, o alquiloxi C₁₋₄; y

R^c es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃ o alquiloxi C₁₋₄.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que:

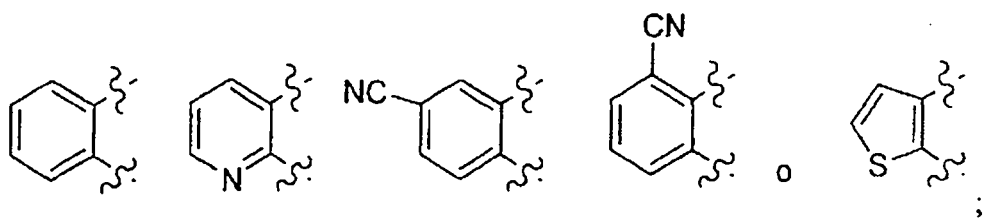
el anillo A es 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-NMe₂-Ph, 4-COMe-Ph, 4-CH(OH)Me-Ph,



el anillo B es

5

10

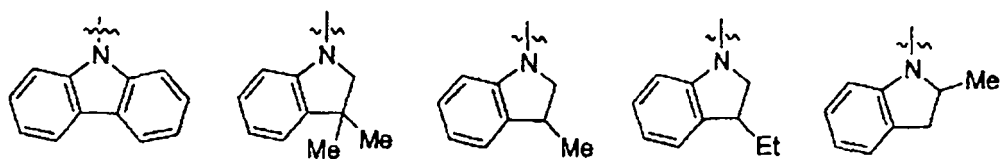


y

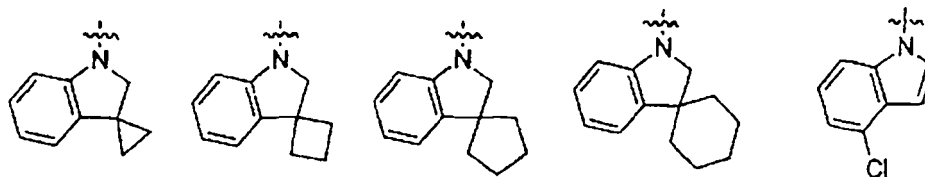
15

el anillo D se selecciona entre:

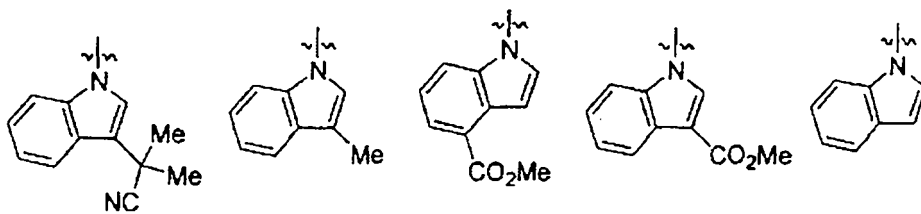
20



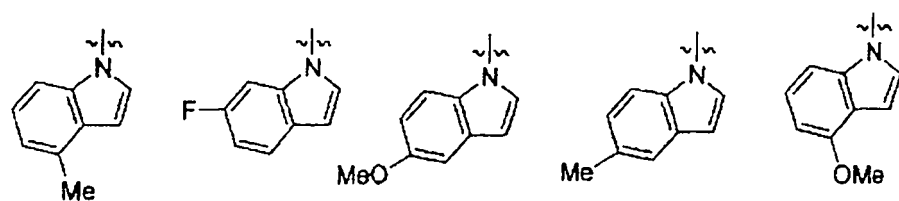
25



35

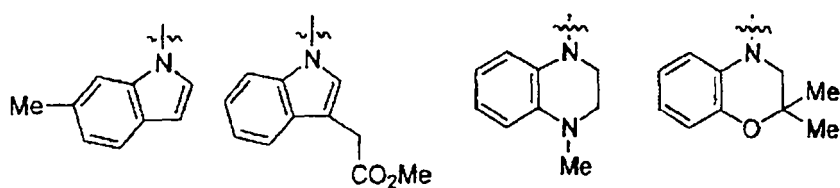


45



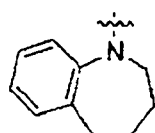
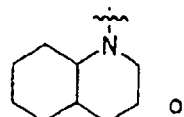
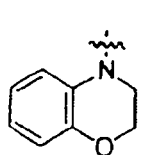
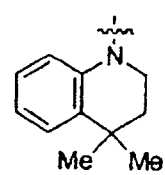
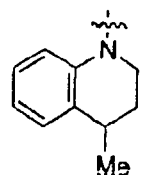
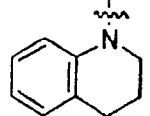
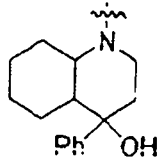
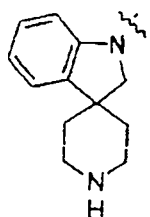
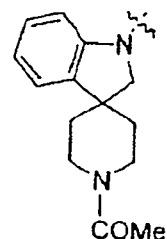
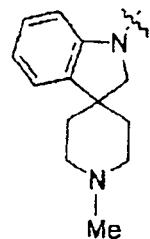
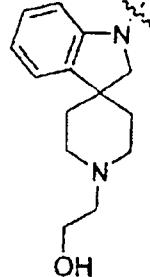
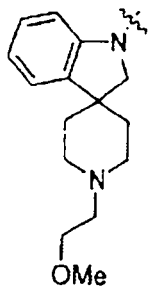
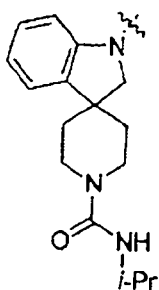
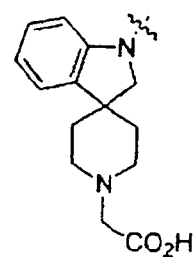
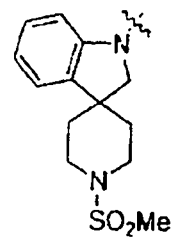
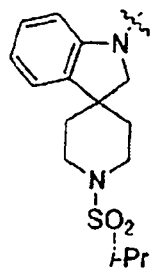
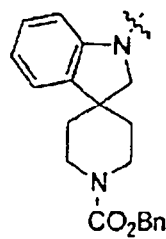
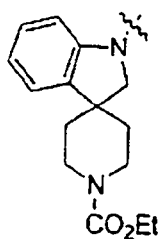
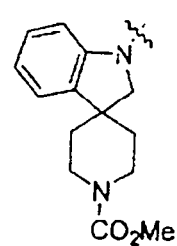
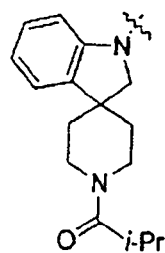
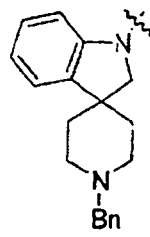
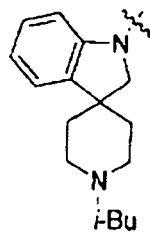
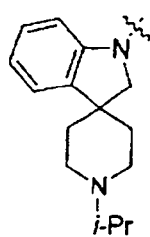
50

55



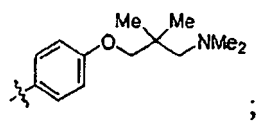
60

65

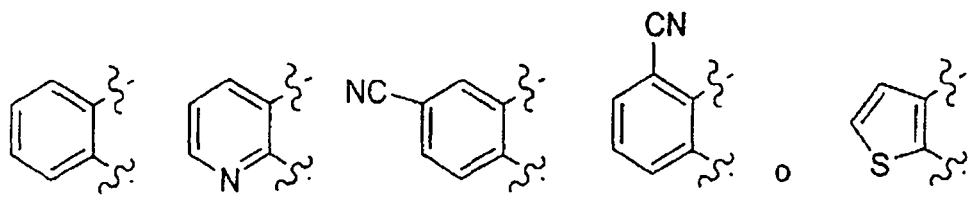


15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que:

el anillo A es 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-NMe₂-Ph, 4-COMe-Ph o

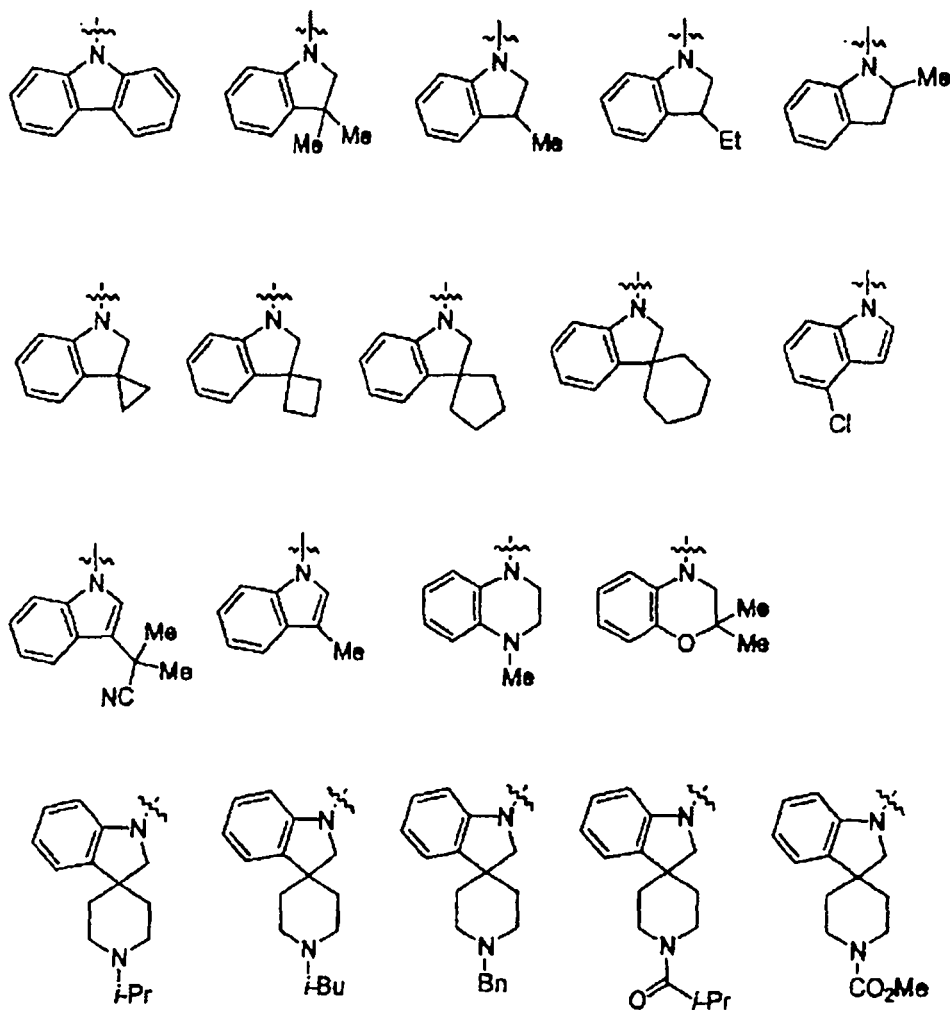


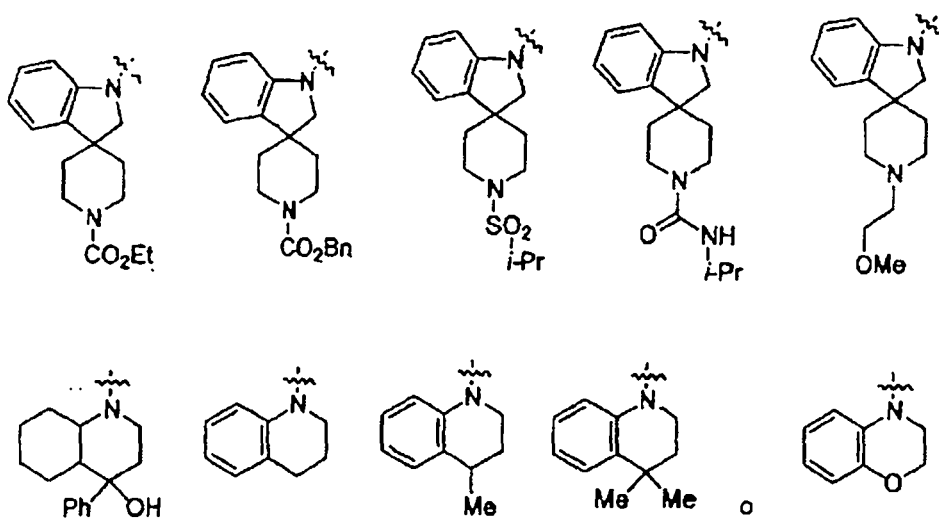
el anillo B es



y

el anillo D se selecciona entre:





16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo:

1-(2-carbazol-9-il-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea;

1-[2-(4-cloro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

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

1-[2-(4-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

éster metílico del ácido 1-{3-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-1*H*-indolo-3-carboxílico;

éster metílico del ácido 1-{3-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-1*H*-indolo-4-carboxílico;

1-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(4-metoxi-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(5-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(6-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-p-tolil-urea;

1-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-m-tolil-urea;

1-[2-(3-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;

1-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea;

1-(2-(4-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-urea;

1-[2-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;

1-[2-(3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)urea;

1-[2-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;

1-[2-(octahidro-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

ES 2 328 716 T3

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-p-tolilurea;

ácido espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-[6-[[[4-(trifluorometoxi)-piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil]-, fenilmetil éster;

urea, N-[2-[1'-(1-metiletil)espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-il]-3-piridinil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

1-(4-acetilfenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea;

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(1-hidroxietil)fenil)urea;

1-(4-(1-((3-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)etil)fenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea;

1-(3-(1-((4-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)etil)fenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea;

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)etil)fenil)urea;

1-(3-(1-(4-(trifluorometil)benciloxi)etil)fenil)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea;

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-isobutoxietil)fenil)urea;

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-((furan-2-ilmetil)(metil)amino)etil)fenil)urea;

1-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-urea;

1-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-3-p-tolil-urea;

1-[2-(3-metil-indol-1-il)-fenil]-3-m-tolil-urea;

1-[2-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-3-[2-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-fenil]-urea;

1-(2-(espiro-ciclohexilindolin-1-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea;

1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)urea;

1-(2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazin-4-il)fenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-urea;

1-[2-(2-metil-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-fenil]-urea;

1-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;

1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-fenil]-urea;

1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;

1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-fenil]-urea;

1-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxifenil)urea;

N-(2-espiro[ciclopropano-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea;

N-(2-espiro[cicloobutano-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea;

N-(2-espiro[ciclopentano-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-urea;

1-[2-(3-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

1-[2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*b*]azepin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea;

éster metílico del ácido (1-{2-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1*H*-indol-3-il)-acético;

ES 2 328 716 T3

1-{2-[3-(ciano-dimetil-metil)-indol-1-il]-fenil}-3-(4-trifluorometoxifenil)urea;

1-[2-(4-hidroxi-4-fenil-octahidro-quinolin-1-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;

5 ácido espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-, fenilmetil éster;

urea, N-(2-espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

10 urea, N-[2-[1'-(1-metiletil)espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

ácido espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-, éster metílico;

15 urea, N-[2-[1'-(2-metilpropil)espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

urea, N-[2-(1'-metilespiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

20 ácido espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-, éster etílico;

espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina], 1'-acetil-1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-;

25 urea, N-[2-[1'-(fenilmetil)espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina], 1,2-dihidro-1'-(metilsulfonil)-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-;

30 urea, N-[2-[1'-(2-hidroxietil)espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

urea, N-[2-[1'-(2-metoxietil)espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidin]-1(2*H*)-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

35 ácido espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina]-1'-acético, 1,2-dihidro-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-;

espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxamida, 1,2-dihidro-N-(1-metiletil)-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-;

40 espiro[3*H*-indolo-3,4'-piperidina], 1,2-dihidro-1'-[(1-metiletil)sulfonil]-1-[2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-;

urea, N-(4-ciano-2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

45 urea, N-(5-ciano-2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-ilfenil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

urea, N-(4-ciano-2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-ilfenil)-N'-[4-(dimetilamino)fenil]-;

1-(4-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-urea;

50 urea, N-(2-espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-il-3-tienil)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]-;

1,3-bis(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea;

55 1-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)urea;

1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-3-(4-(1-((*R*)-1-feniletilamino)etil)fenil)urea; y

1-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)urea;

60 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

17. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en terapia.

ES 2 328 716 T3

19. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

5 20. Un uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo constituido por trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

10 21. Un uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita is-
quémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, arteriopatía oclusiva periférica, trombosis venosa,
trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral,
embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar y trombosis que se produce por (a) válvulas protésicas u otros
implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) circulación extracorporal, (e) hemodiálisis o (f)
15 otros procedimientos en los que se expone sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65