

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 628**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2014 PCT/US2014/045008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15002926**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2014 E 14740124 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 3016950**

54 Título: **Derivados tricíclicos de pirido-carboxamida como inhibidores ROCK**

30 Prioridad:

02.07.2013 US 201361842084 P

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

28.09.2017

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**QUAN, MIMI L.;
HU, ZILUN y
WANG, CAILAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 634 628 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

Derivados tricíclicos de pirido-carboxamida como inhibidores ROCK

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de amina tricíclica nuevos, a composiciones que los contienen y a su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a actividad Rho quinasa aberrante.

10 **Antecedentes de la invención**

La Rho-Quinasa (ROCK) es un miembro de la familia de proteína quinasas de serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que juega un papel clave en múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a través de los tejidos. La ruta de señalización RhoA/ROCK está implicada en un número de funciones celulares, tales como la organización de la actina, la adhesión celular, la migración celular y la citocinesis (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. ROCK activado fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, dando lugar a hipertensión.

Hay evidencia considerable en la bibliografía de que la ruta de señalización Rho A/ROCK juega un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo angiotensina II (Yamakawa, T. et al., *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. et al., *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. et al., *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), norepinefrina (Martinez, M.C. et al., *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Los estudios adicionales en la bibliografía, algunos usando los inhibidores conocidos de ROCK fasudilo (Asano, T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, 389:990-994 (1997)) ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, sugiriendo una conexión para el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. et al., *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature, ibid.*) se mostró que reducía significativamente la presión sanguínea en tres modelos de hipertensión de ratas, incluyendo los modelos de rata espontáneamente hipertensa, de rata hipertensa renal y de rata hipertensa a sal de acetato de desoxicortisona, aunque teniendo solamente un efecto menor en la presión sanguínea en las ratas control. Esto refuerza la conexión entre ROCK e hipertensión.

Otros estudios sugieren una conexión entre ROCK y la aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia de genes de una forma negativa dominante de ROCK suprimió la formación neointima después de una lesión por globo en arterias femorales porcinas (Eto, Y. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación neointima en ratas (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se mostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudilo redujo progresivamente la estenosis coronaria, así como promovió una regresión de la remodelización constrictiva coronaria (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177 (2001)).

Las investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus de rata, se mostró que el fasudilo redujo tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). El inhibidor de ROCK Y-27632 se mostró que mejoró la hipertrofia, la fibrosis y la función ventricular en un modelo de insuficiencia cardiaca congestiva en ratas sensibles a sal Dahl (Kobayashi, N. et al., *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)).

Otros estudios animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales incluyendo vasoespasmo coronario (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), vasoespasmo cerebral (Sato, M. et al., *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), lesión por isquemia/reperfusión (Yada, T. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. et al., *Heart*, 91:391-392 (2005)), angina (Shimokawa, H. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), enfermedad renal (Satoh, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración de los monocitos (Worthylake, R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho

Quinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de células inmunes tras la ruta de señalización de RhoA/ROCK uno podría anticipar la inhibición de Rho Quinasa que debería proporcionar también beneficio para las enfermedades tales como artritis reumatoide, psoriasis y la enfermedad inflamatoria del intestino.

5 Los estudios anteriores proporcionan evidencia para una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, restenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasmos coronario, vasoespasmos cerebrales, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiper-reactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25:1767-1775 (2005)). Adicionalmente, la Rho-quinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas enfermedades distintas, incluyendo inflamación de las vías aéreas e hiperreactividad (Henry, P.J. et al., Pulm. Pharmacol. Ther., 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. et al., J. Neurosci. Res., 83:243-55 (2006)); Lepley, D. et al., Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)), enfermedades fibróticas (Jiang, C. et al., Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012)); Zhou, L. et al., Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B.K. et al., Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005)); Sun, X. et al., J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006)).

20 Se mantiene una necesidad médica no cumplida de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de Heart Disease and Stroke Statistics from the American Heart Association (Circulation, 125:e2-e220 (2012)), se informó que la enfermedad cardiovascular contó para el 32,8 % de todas las muertes en los EE.UU., contando la enfermedad coronaria ~1 de 6 muertes globales en todos los EE.UU. Contribuyendo a estos números, se descubrió que el -33,5% de la población adulta de EE.UU. era hipertensa y se estimó que en 2010 -6,6 millones de adultos en EE.UU. tendrían insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, a pesar del número de medicaciones disponibles para tratar enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD se mantienen poco controladas o resistentes a la medicación actual para muchos pacientes.

30 Los documentos WO 2011/062766 y WO 2012/054367 desvelan inhibidores de la Rho quinasa. Otros documentos tales como WO2011/159857 y WO 01/68648 se refieren a inhibidores de ItK. Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véase, por ejemplo, la Publicación de EE.UU. N.º 2008/0275062 A1), el fasudilo es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. Se aprobó una formulación i.v. en Japón para el tratamiento de vasoespasmos cerebrales. Se mantiene una necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona derivados tricíclicos de amina que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de Rho quinasa.

45 La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

50 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas a la actividad aberrante de ROCK.

55 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad aberrante de ROCK.

60 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada. Los ejemplos de tales enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, restenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad arterial periférica, vasoespasmos coronario, vasoespasmos cerebrales, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas al menos parcialmente por Rho quinasa incluyendo enfermedades fibróticas, de oncología, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino.
- 10 En aspectos aún adicionales, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados, procesos para preparar los compuestos e intermedios anteriormente mencionados usados en estos procesos.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agente o agentes distintos.

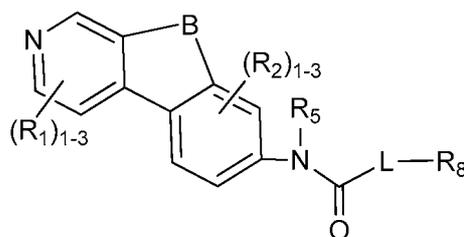
Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

20

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ia):



25

(Ia)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que

- B se selecciona independientemente de -CR₃R₄O- y -OCR₃R₄-;
- 30 L se selecciona independientemente de -(CR₆R₇)_q-, NR₅(CR₆R₇)_q-, y -O(CR₆R₇)_q-;
- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_rOR_b;
- R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₄;
- R₅ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;
- 35 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
- R₈ se selecciona de arilo, carbociclilo bicíclico y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_e;
- 40 R₉ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y (CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
- 45 como alternativa, dos grupos R₉ adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, en los que los anillos carbocíclico y heterocíclico se sustituyen con 0-4 R_e;
- R_a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
- 50 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
- 55 R_c, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;
- R_d, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e,

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$ CO_2H , CO_2C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rNR_fR_f$, $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_fR_f$, $-C(=O)R_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fR_fS(O)_p$ alquilo C_{1-4} , y $S(O)_p$ alquilo C_{1-4} ;

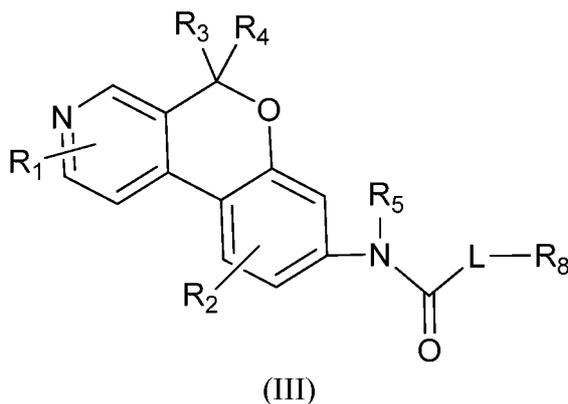
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico

p , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;

q , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, y 3;

r , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):



, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que

L se selecciona independientemente de $-(CR_6R_7)_q$, $NR_5(CR_6R_7)_q$, y $-O(CR_6R_7)_q$;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a , $-O$ alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_rOR_b$;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, y C_{1-4} alquilo;

R_5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , OR_b , NR_aR_a y arilo;

R_8 se selecciona de fenilo, carbociclilo bicíclico y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_9 ;

R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueniilo C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, y OH), alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$ CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rNR_fR_f$, $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_fR_f$, $-C(=O)R_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fR_fS(O)_p$ alquilo C_{1-4} , y $S(O)_p$ alquilo C_{1-4} ;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} , y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico

p , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;

q , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2 y 3;

r , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4; y

otras variables son como se definen en la Fórmula (Ia) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III): o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que

- L se selecciona independientemente de $-(CR_6R_7)_{q^-}$, $NR_5(CR_6R_7)_{q^-}$ y $-O(CR_6R_7)_{q^-}$;
 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a , -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ,
alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ,
 R_3 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ,
5 R_5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , OR_b , NR_aR_a y arilo;
 R_8 es fenilo sustituido con 0-5 R_g ;
 R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-5
 R_e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$,
10 $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$,
 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -
arilo, y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con
0-4 R_e ;
 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-}
15 $_{10}$ sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que
ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido
con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo
sustituido con 0-5 R_e ;
20 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido
con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
 R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ,
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH),
alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f , F, Cl,
25 Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -Oalquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rNR_fR_f$, $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo
 C_{1-4} , $-C(=O)NR_fR_f$, $-C(=O)R_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fR_fS(O)_p$ alquilo C_{1-4} , y $S(O)_p$ alquilo C_{1-4} ;
 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_f y R_f junto
con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico
30 p, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4; y
otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

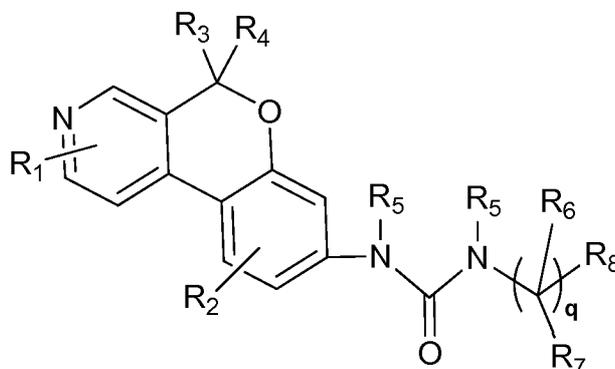
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III): o estereoisómeros, tautómeros,
35 sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que
L es $-(CR_6R_7)_{q^-}$;
 R_1 y R_2 son H;
 R_3 se selecciona independientemente de H y Me;
 R_5 es H;
40 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , OH, NH_2 y arilo;
 R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$,
 $-NR_aS(O)_pR_c$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -
arilo y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con
0-4 R_e ;
45 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-}
 $_{10}$ sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que
ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido
con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo
50 sustituido con 0-5 R_e ;
 R_c , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido
con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
 R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ,
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH),
55 alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , =O $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f , F,
Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ;
 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ;
p, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
60 r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4;
otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros,
65 sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que
 R_8 es heteroarilo sustituido con 0-5 R_g en el que dicho heteroarilo se selecciona de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo,
tiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, benzoimidazolilo y benzodioxolanilo; R_9 se selecciona

independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, arilo y heteroarilo;
 q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
 r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4;
 otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

5

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV)



(IV)

10 , o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que
 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alquilo
 C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_rOR_b;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, F, OH, CN y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alqueno C₂₋₄
 sustituido con 0-3 R_e, y alquino C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

15 R₅ se selecciona independientemente de F, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -
 C(=O)R_b, -NR_aR_a -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, CN, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -
 NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-
 3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

20 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -
 (CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -
 (CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -
 (CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; como
 alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo
 sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes forman un cicloalquilo o
 heterociclo sustituido con 0-5 R_e;

R₈ se selecciona de arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g;

R₉ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-5
 R_e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -
 (CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -
 (CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo
 y (CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4
 R_e;

como alternativa, dos grupos R₉ adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que
 comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, en los que los anillos
 carbocíclico y heterocíclico se sustituyen con 0-4 R_e;

35 R_a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C<sub>3-
 10</sub> sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-
 5 R_e;

40 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido
 con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo
 sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido
 con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

45 R_d, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e,

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, y OH),
 alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, CO₂ alquilo
 C₁₋₆, -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₅, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rNR_fR_f, -(CH₂)_rNR_fR_fC(=O) alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR_fR_f, -C(=O)R_f,
 S(O)_pNR_fR_f, NR_fR_fS(O)_palquilo C₁₋₄, y S(O)_palquilo C₁₋₄;

50 R_f, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₅, y cicloalquilo C₃₋₆;

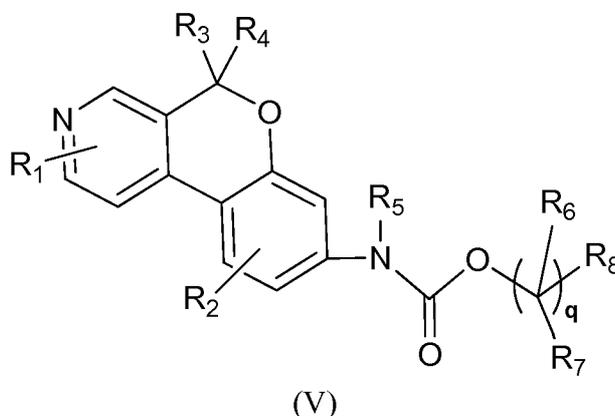
o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico

p, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2 y 3;
r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4; y
otras variables son como se definen en la Fórmula (Ia) anterior.

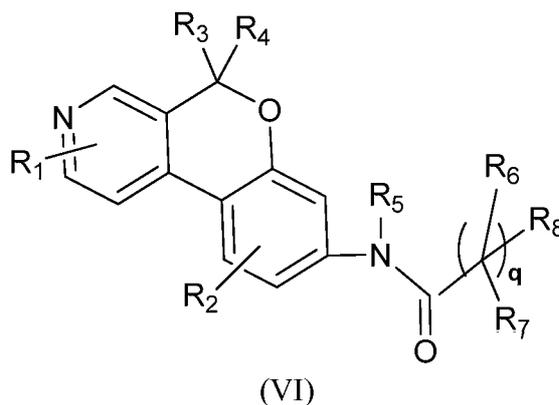
- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV): o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H,
R₃ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e,
R₄ es H;
- 10 R₅ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;
R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄, y arilo;
R_s se selecciona de fenilo y heteroarilo cada uno sustituido con 0-5 R₉;
R₉ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e y OR_b;
- 15 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2; y
otras variables son como se definen en la Fórmula (IV) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (V)



- 20 , o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alquilo
C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_rOR_b;
- 25 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, F, OH, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alqueno C₂₋₄
sustituido con 0-3 R_e y alquino C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e;
R₅ se selecciona independientemente de F, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -
C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, CN, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -
NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-
30 3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
- R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -
(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -
(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -
(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; como
35 alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo
sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes forman un cicloalquilo o
heterociclo sustituido con 0-5 R_e;
- R₈ se selecciona de arilo sustituido con 0-5 R₉;
- R₉ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, y C₁₋₄ alquilo;
- 40 q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2; y
otras variables son como se definen en la Fórmula (Ia) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que

- 5 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$;
- R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, F, OH, CN, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-3 R_e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-3 R_e ;
- 10 R_5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, $-\text{OR}_b$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, CN, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a$, $-\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;
- 15 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; como alternativa, R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo sustituido con 0-5 R_e ; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R_6 adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo sustituido con 0-5 R_e ;
- 20 R_8 se selecciona de arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g ;
- R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e , nitro, $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CHR}_d)_r$ -cicloalquilo, $-(\text{CHR}_d)_r$ -heterociclilo, $-(\text{CHR}_d)_r$ -arilo y $(\text{CHR}_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;
- como alternativa, dos grupos R_9 adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, en los que los anillos carbocíclico y heterocíclico se sustituyen con 0-4 R_e ;
- 30 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e , o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
- R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
- 35 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
- R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;
- R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo, $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -Oalquilo C_{1-5} , $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{N}-\text{R}_f\text{R}_f$, $\text{NR}_f\text{R}_f\text{S}(\text{O})_p$ alquilo C_{1-4} y $\text{S}(\text{O})_p$ alquilo C_{1-4} ;
- 40 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico
- 45 p, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
- q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2 y 3; y
- r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjunto de

compuestos dentro del alcance de los ejemplos ejemplificados o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos con valores IC_{50} de ROCK2 $\leq 10 \mu M$.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos con valores IC_{50} de ROCK2 $\leq 1 \mu M$.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos con valores IC_{50} de ROCK2 $\leq 0,1 \mu M$.

10 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos con valores IC_{50} de ROCK2 $\leq 0,05 \mu M$.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos con valores IC_{50} de ROCK2 $\leq 0,01 \mu M$.

15 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, de los mismos.

25 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 un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención. Se describen intermedios para fabricar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente o agentes terapéuticos adicionales.

35 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad aberrante de ROCK. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

40 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado de la enfermedad.

45 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado subclínico de la enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la ocurrencia de un estado clínico de la enfermedad. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un paciente que todavía no ha presentado un estado clínico de la enfermedad, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición del mismo estado clínico de la enfermedad o similar. En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que 50 cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Adicionalmente, cualquier elemento de una realización se entiende para combinarse con cualquiera y todos los elementos distintos de cualquier realización para describir una realización adicional.

60 III. QUÍMICA

A través de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químicos pueden abarcar todos los isómeros estereo y ópticos y los racematos de los mismos donde tales isómeros existan. A menos 65 que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N sistemas de

anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos tales isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis*- y *trans*- (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios fabricados de los mismos se consideran ser parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso los productos finales de la presente invención se obtienen bien en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Una base o un ácido libres pueden convertirse en una sal; una sal puede convertirse en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen en otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redistribuyen en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en la que la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se destinan a usarse como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga en su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La frase "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como recta que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno estando reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, f-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración bien recta o bien ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que puedan aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, 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 y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración bien recta o bien ramificada que tengan uno o más, preferentemente uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que puedan aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluyen fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como recta que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo,

heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como recta que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

- 5 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre. por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

- 15 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos mono-, bi- o poli-cíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

- 20 Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra anteriormente, los anillos con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo" pretende incluir "arilo". Un anillo con puentes ocurre cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes recitados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

- 35 Como se usa en el presente documento, la frase "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbociclilo bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico de 9 o 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 a un segundo anillo y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que resulte en una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

- 45 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. Salvo que se especifique de otra manera, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, 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.

- 50 El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, 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.

- 55 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos

heteroátomos no están adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, 5 benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, 10 isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, 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, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, 15 piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen 20 anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, 25 oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, 30 oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la frase "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende 35 indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo o un anillo benzo de 6 miembros, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 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 es un carbociclo).

El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono 45 que resulte en una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no están adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1.

Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 50 quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, la frase "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar 55 hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N \rightarrow O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno

- o más átomos (es decir, C, O, N o S) conectan dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos con puentes incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes recitados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.
- El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.
- Cuando se usa un anillo con puntos dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada,, parcialmente saturada o insaturada.
- Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se entiende que el grupo carbonilo o el doble enlace son parte (es decir, están dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan 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).
- En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran que cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo se muestra estar sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R, y a cada aparición R se selecciona independientemente de la definición de R. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten sin tales 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 tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se lista sin indicar el átomo al que tal sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten sin tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.
- Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas de las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora por referencia.
- Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula 1) es un profármaco. Diversas formas

de profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- 5 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
- 10 e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos hidrolizándose en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I en sí mismos. Tales profármacos se administran preferentemente de forma oral ya que la hidrólisis en muchos casos se da preferentemente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster en sí mismo es activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis se da en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), oxicarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

La presente invención describe todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ²H o ³H. El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazamiento de uno o más átomo o átomos de hidrógeno, que están unidos a carbono o carbonos, con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana, o para hacer imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

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

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye uniones de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red del cristal del sólido cristalino. Las moléculas disolventes en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender bien una cantidad estequiométrica o bien no estequiométrica de las moléculas disolventes. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas usadas 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 Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electropulverizado, "HREM" para alta resolución, "HREM" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía

en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "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 hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

5

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	terc-butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>tert</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
¹³ C ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
base de Hunig DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc,	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(1,5ciclooctadieno)rodio(I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro (fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-etansulfónico

Hex	Hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCL ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido de ácido propan fosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de formas conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica.

5 IV. BIOLOGÍA

Ensayos *In Vitro*

- 10 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 μ l que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 μ M y sustrato peptídico 1,5 μ M (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO de tal manera que la concentración final de DMSO fue < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho quinasa. Después de la incubación, la reacción se terminó mediante la adición de EDTA y se separaron los péptidos fosforilados y no fosforilados usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistían en ensayos que no
- 15 contenían compuesto y los ruidos de fondo consistían en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían

ES 2 634 628 T3

EDTA desde el principio de la reacción para inhibir la actividad quinasa. Los compuestos se ensayaron en un formato en respuesta a dosis y la inhibición de la actividad quinasa se calculó en cada concentración de compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste a curva para determinar la IC₅₀; es decir, la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa.

5 Los Ejemplos Representativos se ensayaron en la prueba de ROCK descrita anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibitoria de ROCK. Se observó un intervalo de actividad inhibitoria de ROCK (valores IC₅₀) de ≤ 50 μM (50000 nM). La Tabla A a continuación lista los valores de IC₅₀ de ROCK2 medidos para los siguientes ejemplos.

10

Tabla A

Número de Ejemplo	C ₅₀ ROCK2 I (nM)
I-1	5,97
I-2	82,2
I-3	284
I-4	128
I-5	33,5
I-6	9,43
I-7	21,8
I-8	55,6
I-9	19,9
I-10	6,27
I-11	24,8
I-12	74,5
I-13	134
I-14	54,4
I-15	16,7
I-16	110
I-17	37,8
I-18	393
I-19	2500
I-20	1760
I-21	161
I-22	159
I-23	368
I-24	11,1
I-25	295
I-26	38,7
I-27	60,8
I-28	3440
I-29	2050
I-30	2940
I-31	497
I-32	682
I-33	367
I-34	207
I-35	434
I-36	204
I-37	323
I-38	847
I-39	644
I-40	500
I-41	2760
I-42	287
I-43	2190
I-44	1450
I-45	1980
I-46	51,2
I-47	56,2
I-48	992

I-49	1250
I-50	4810
I-51	1150
I-52	3560
I-53	4500
I-54	2560
I-55	3250
I-56	626
I-57	1140
I-58	111
I-59	3820
I-60	40,4
I-61	4720
I-62	43,6
I-63	2370
I-64	2960
I-65	1220
I-66	2590
I-67	471
I-68	362
I-69	1080
I-70	1130
I-71	316
I-72	58,7
I-73	619
II-1	387
II-2	557
II-3	189
II-4	2370
II-5	1420
11-6	1610
II-7	233
11-8	910
II-9	971
11-10	248
II-11	2240
II-12	685
III-1	1130
III-2	1090
III-3	2810
III-4	133
III-5	3730
III-6	4080
IV-1	50,9
IV-2	46,3
IV-3	21,0
IV-4	9,50
IV-5	383

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS FORMULACIONES Y COMBINACIONES

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en tales formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por aquellos expertos en la materia farmacéutica. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica convencional.

10 La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto

con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, un adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo a formularse; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración destinada de la composición; y la indicación terapéutica marcada como diana. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semi-sólidas. Tales vehículos pueden incluir un número de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, tales como incluyendo ingredientes adicionales en la formulación por diversas razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos para los expertos en la materia. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la condición médica y el peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la enfermedad.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por administración parenteral (por ejemplo, intra-venosa, intraarterial, intramuscular o por vía subcutánea. Cuando se administra intra-venosa o intra-arterial, la dosis puede darse continuamente o intermitente. Adicionalmente, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la forma de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a través de todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente en una mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituida con restos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglucólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglucólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfifáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % 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 esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para producir comprimidos comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o recubiertos con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o tener un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, bien 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.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero no se limita a, 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se define previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. 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 el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede

ser para fabricar, almacenar, transportar y/o vender individualmente/en lotes. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

- 5 El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente a través de cinta, pegamento, grapas o cualquier otro método de fijación o puede descansar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente.
- 10 Como alternativa, 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 fijado físicamente a través de cinta, pegamento, grapas o cualquier otro método de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

- 15 El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información recitada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, imprimida o aplicada).
- 20

- 25 Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

30 VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

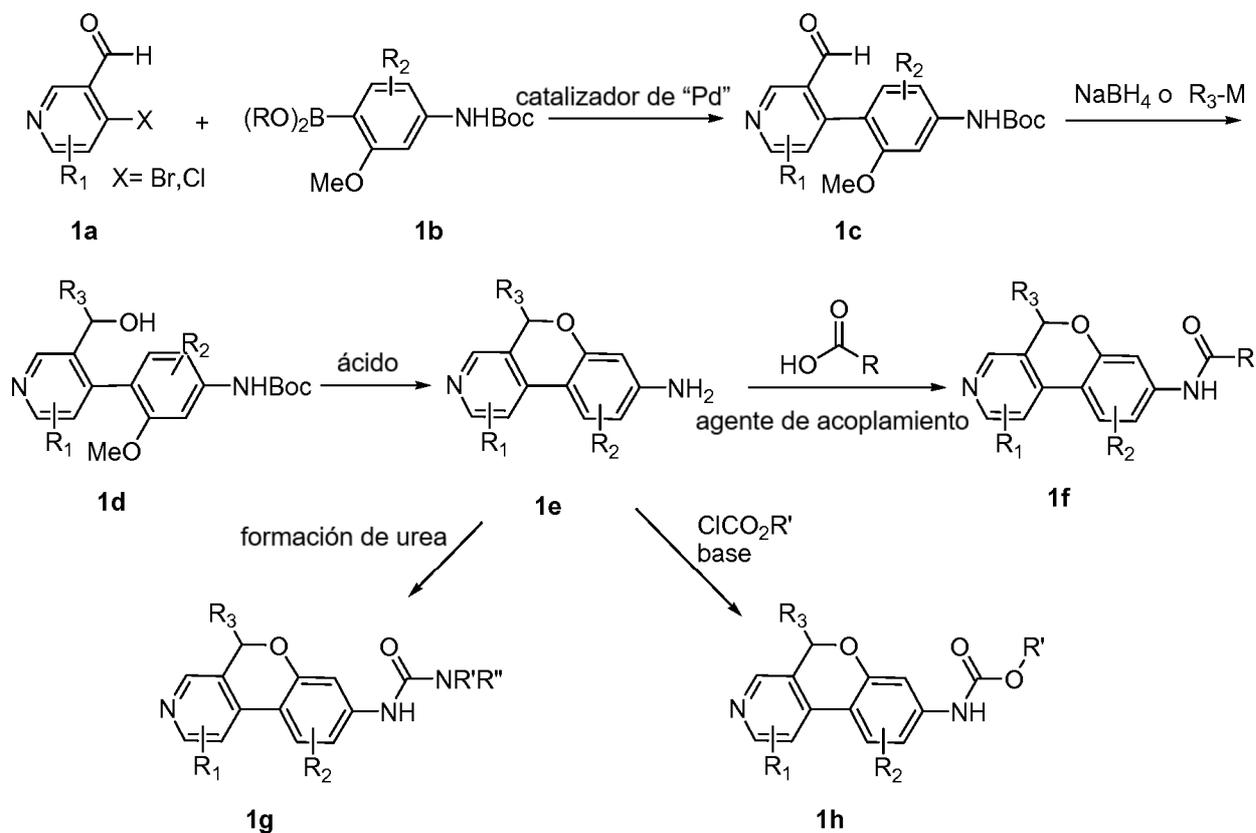
- Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica (Mafrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia pueda usar para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para aquellos expertos en la materia. Además, las diversas etapas en la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o compuestos deseados.
- 35

- Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en la sección de intermedios y ejemplos expuestos en lo sucesivo en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos homoquirales pueden prepararse por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero no se limitan a, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermedios racémicos que sirve para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantio-enriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.
- 40
- 45

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de formas conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o por variaciones de los mismos como se apreciará por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla disolvente apropiada para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se ven afectadas. Se entenderá por aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o seleccionar un esquema de proceso sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.
- 50
- 55

- También se reconocerá que otra consideración principal en planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una cuenta con autoridad que describe las muchas alternativas al médico entrenado es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).
- 60

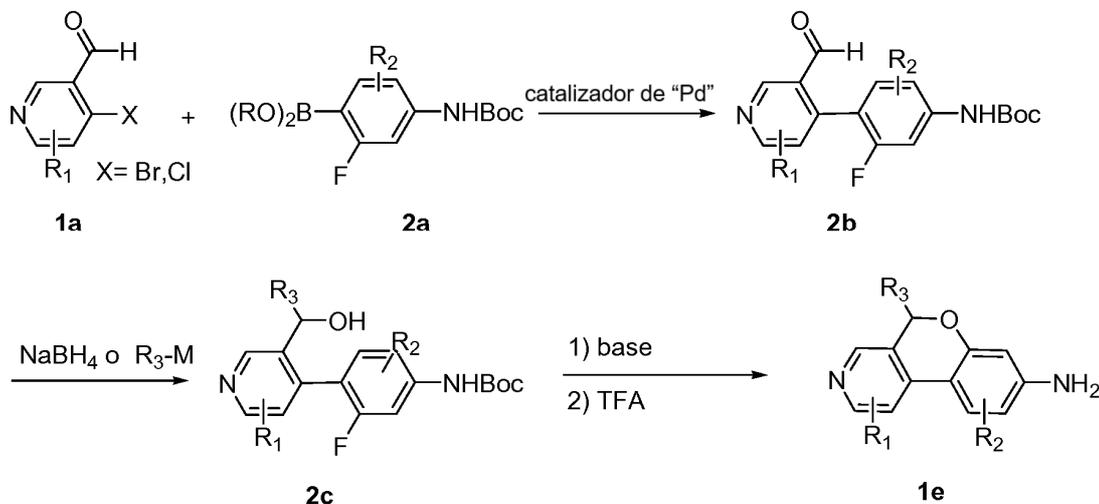
Esquema 1



Los compuestos de esta invención con las estructuras de **1f**, **1g** y **1h** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el derivado 4-halopiridina **1a** y el ácido borónico o boronato de metoxi anilina **1b**, en presencia de una base tal como K_3PO_4 , y un catalizador de Pd tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, proporciona el intermedio **1c**. El aldehído **1c** se reduce bien usando un reactivo reductor tal como NaBH_4 , o bien se trata con un reactivo de metal alquilo tal como un reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol **1d**. El cierre del anillo de **1d** por el tratamiento con un ácido fuerte, tal como HBr, proporciona el intermedio común anilina tricíclica **1e**. La formación de amida proporciona **1f** diana acoplando el intermedio **1e** con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, EDC o T_3P , y una base tal como DIEA. La formación de urea del intermedio **1e** con una amina apropiada proporciona **1g** diana en condiciones tales como tratando **1e** con fosgeno, o CDI, en presencia de una base tal como TEA, para formar isocianato, que reacciona con una amina apropiada. Cuando el intermedio **1e** se trata con un cloroformiato apropiado en presencia de una base tal como TEA, puede obtenerse **1h** diana.

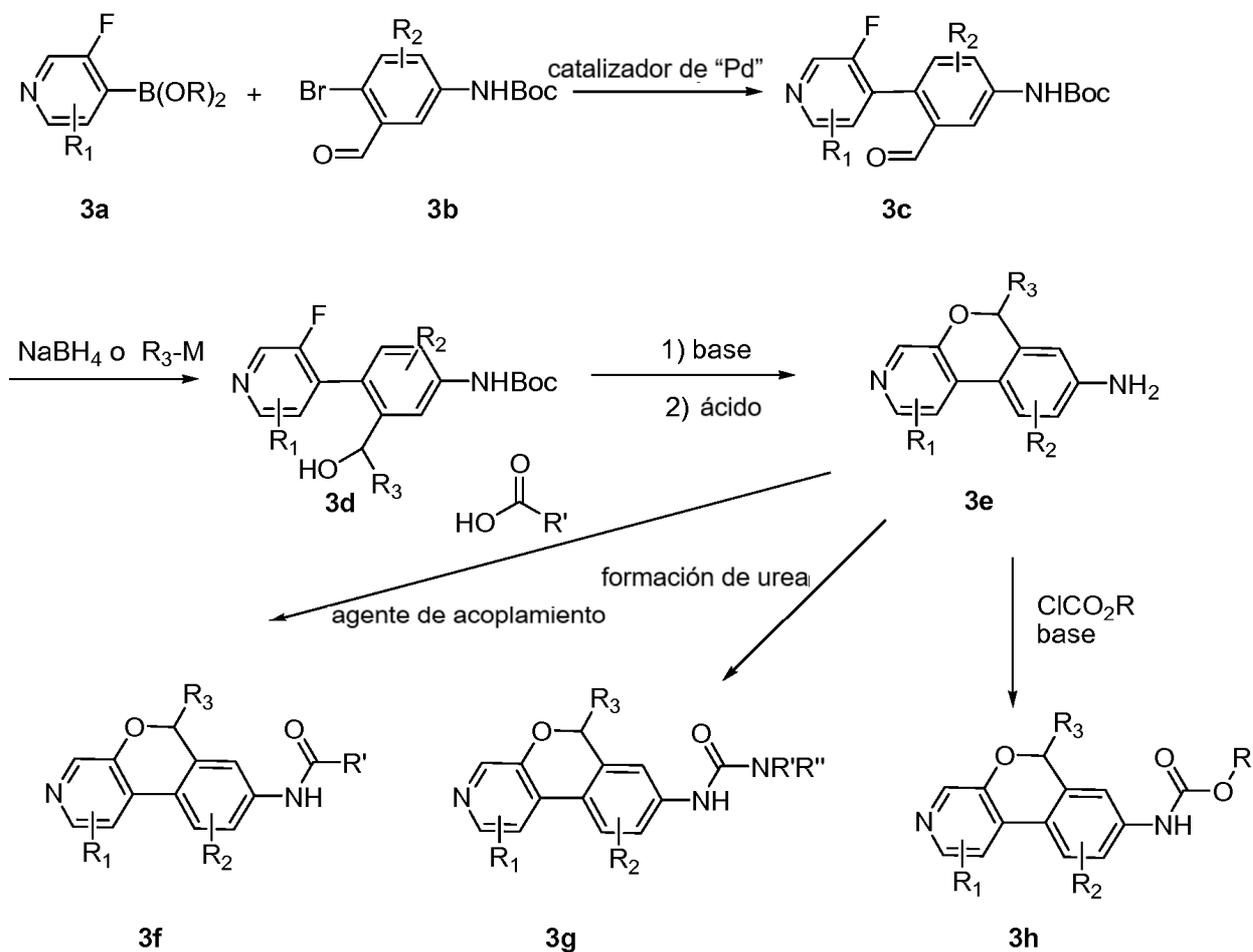
15

Esquema 2



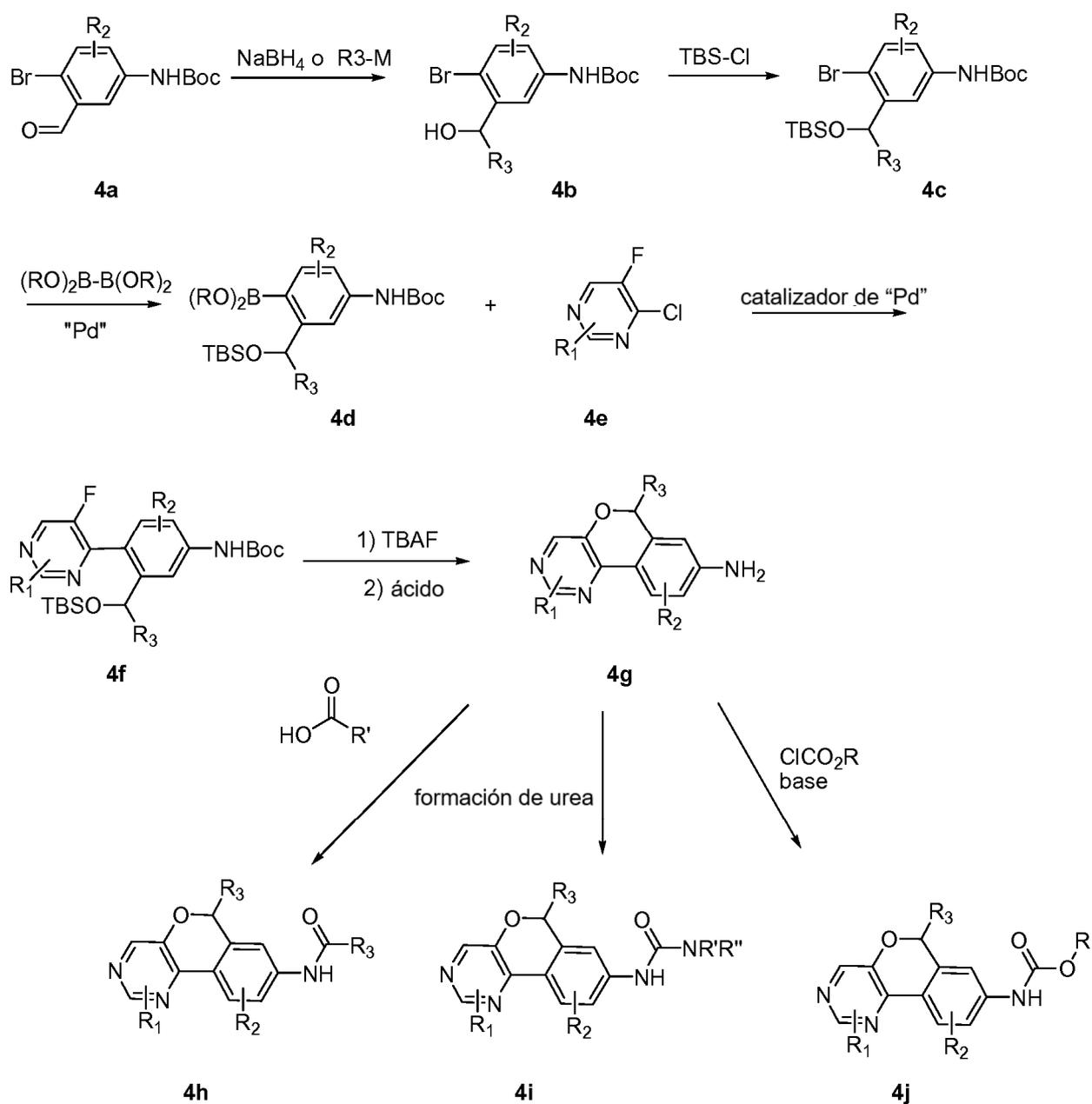
5 Como alternativa, el intermedio común **1e** podría prepararse como se muestra en el Esquema 2. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el derivado 4-halopiridina **1a** y el ácido borónico o boronato de metoxi anilina **2a**, en presencia de una base tal como K_3PO_4 , y un catalizador de Pd tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, proporciona el intermedio **2b**. El aldehído **2b** se reduce bien usando un reactivo reductor tal como NaBH_4 , o bien se trata con un reactivo de metal alquilo tal como un reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol **2c**. El cierre del anillo de **1d** por tratamiento con una base, tal como NaH , Cs_2CO_3 , etc., seguido de la retirada del grupo protector tal como un grupo Boc usando TFA, proporciona el intermedio común tricíclico **1e**.

Esquema 3



Los compuestos de la presente invención con las estructuras de **3f**, **3g** y **3h** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3. el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el derivado de ácido 4-piridin borónico o boronato **3a** y el derivado bromobenzaldehído **3b**, u otros compañeros de acoplamiento de Suzuki apropiados, en presencia de una base tal como K_3PO_4 , y un catalizador de Pd tal como $PdCl_2(dppf)$, proporciona el intermedio **3c**. El aldehído **3c** se reduce bien usando un reactivo reductor tal como $NaBH_4$, o bien se trata con un reactivo de metal alquilo tal como un reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol **3d**. El cierre del anillo de **3d** por tratamiento con una base, tal como NaH , Cs_2CO_3 , etc., seguido de la retirada del grupo protector tal como Boc usando TFA, proporciona el intermedio común tricíclico **3e**. La formación de amida proporciona **3f** diana acoplando el intermedio **3e** con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, EDC o T_3P , y una base tal como DIEA. La formación de urea del intermedio **3e** con una amina apropiada proporciona **3g** diana en condiciones tales como tratando **3e** con fosgeno, o CDI, en presencia de una base tal como TEA, para formar isocianato, que reacciona con una amina apropiada. Cuando el intermedio **3e** se trata con un cloroformiato apropiado en presencia de una base tal como TEA, puede obtenerse **3h** diana.

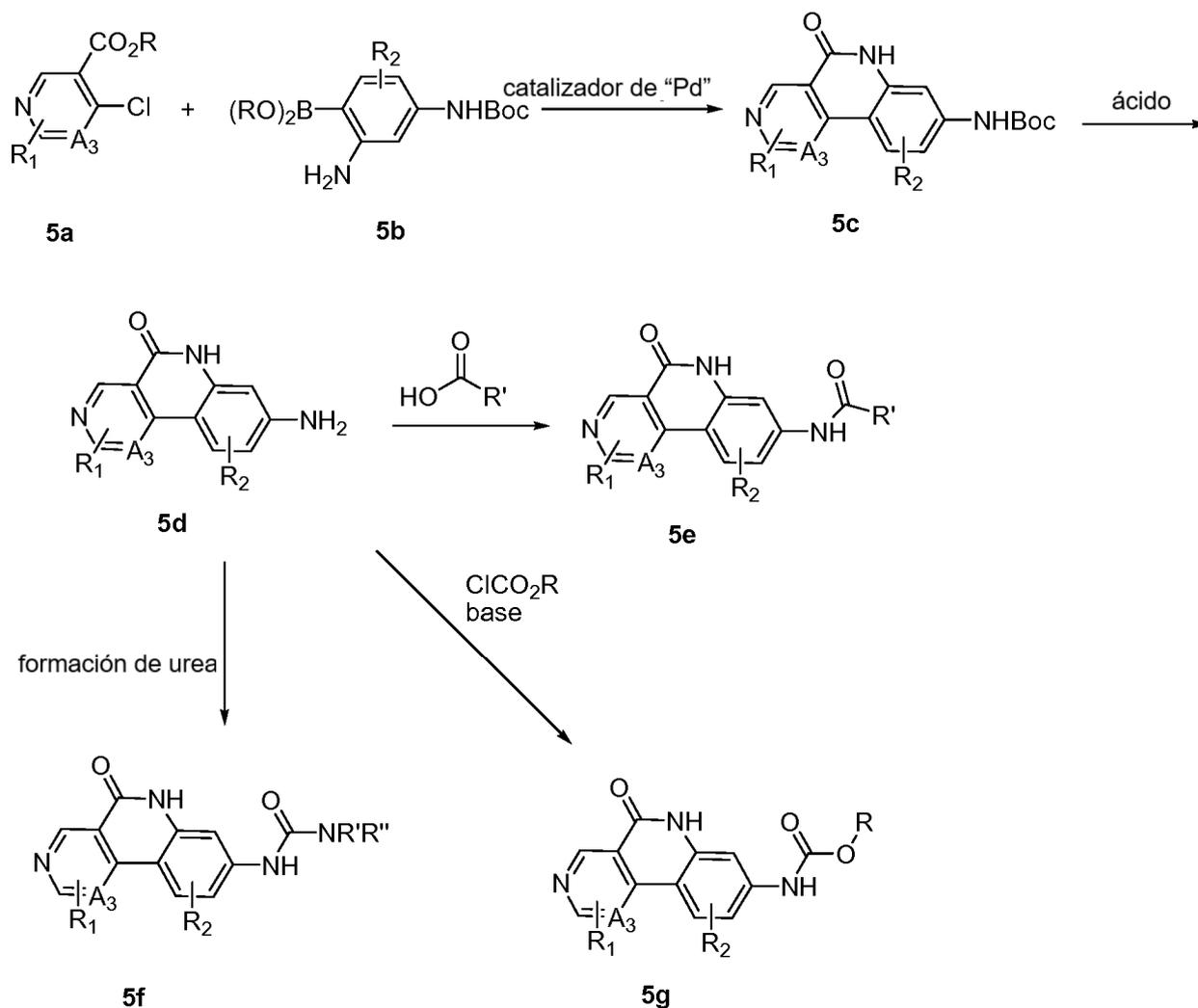
Esquema 4



Los compuestos de la presente invención con las estructuras de **4f**, **4i** y **4j** podrían prepararse como se muestra en el Esquema 4. El aldehído **4a** se reduce bien usando un reactivo reductor tal como $NaBH_4$, o bien se trata con un reactivo de metal alquilo tal como un reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol **4b**. El alcohol se protege

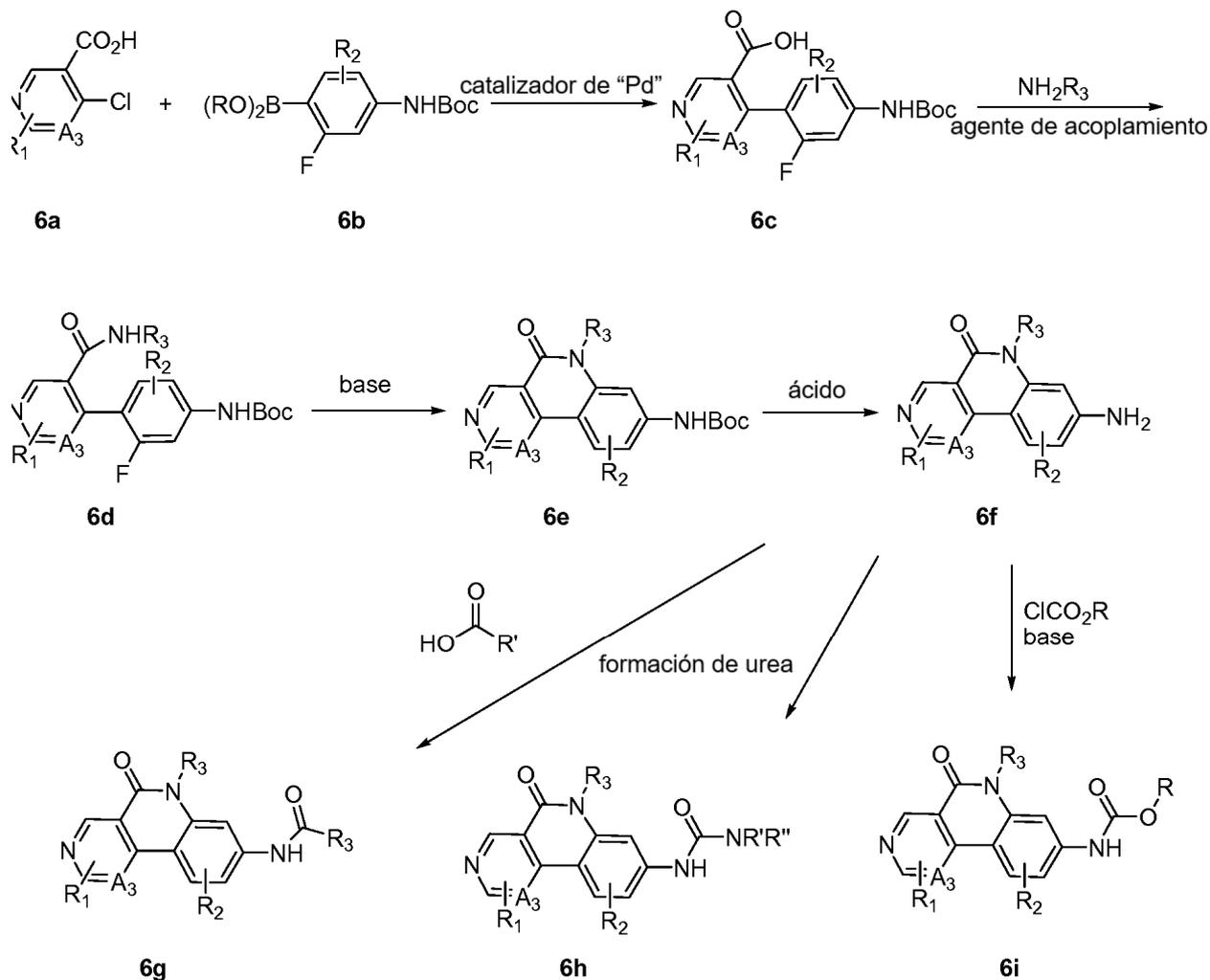
usando un grupo protector tal como TBS para dar **4c**, que después se convierte en ácido borónico o boronato **4d** en condición de Miyaura. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre **4d** y el derivado cloropirimidina **4e**, en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador de Pd tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporciona el intermedio **4f**. La retirada del grupo protector TBS y el cierre del anillo tratando **4f** con TBAF seguido de la retirada del grupo protector tal como Boc tratando con TFA, proporciona el intermedio común **4g**. La formación de amida, urea y carbamato proporciona las dianas **4h**, **4i** y **4j**.

Esquema 5



Los compuestos de la presente invención con las estructuras de **5e**, **5f** y **5g** podrían prepararse como se muestra en el Esquema 5. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre **5a** y **5b**, en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador de Pd tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporciona el intermedio **5c**. La retirada de the grupo protector tal como Boc tratando con un ácido tal como TFA, proporciona el intermedio común **5d**. La formación de amida, urea y carbamato proporciona las dianas **5e**, **5f** y **5g**.

Esquema 6



Los compuestos de la presente invención con las estructuras de **6g**, **6h** y **6i** podrían prepararse como se muestra en el Esquema 6. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre **6a** y **6b**, en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador de Pd tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, proporciona el intermedio **6c**. La formación de amida proporciona **6f** acoplando el intermedio **6c** con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, EDC o T_3P , y una base tal como DIEA. El cierre del anillo tratando **6d** con una base tal como NaH, proporciona **6e**. La retirada del grupo protector tal como Boc tratando con un ácido tal como TFA, proporciona el intermedio común **6f**. La formación de amida, urea y carbamato proporciona las dianas **6g**, **6h** y **6i**.

La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía normal o bien en fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos de SiO_2 preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o bien DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa en fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de H_2O , 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de H_2O , 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (90 % de H_2O , 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de H_2O , 90 % de ACN, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (98 % de H_2O , 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de H_2O , 0,05 % de TFA, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 μ 30x100mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{TFA}$ 90:10:0,1. B = $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 90:10:0,1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm ; Disolvente A: agua con acetato amónico 20 mM; Disolvente B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min o con gradientes de Disolvente A (5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido fórmico) y Disolvente B (95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido fórmico).

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

Método A: columna SunFire C18 (3,5 μm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del

10-100 % de Disolvente B durante 10 min y después 100 % de Disolvente B durante 5 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 254 nm).

Método B: columna XBridge Fenilo (3,5 μ m C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100 % de Disolvente B durante 10 min y después 100 % de Disolvente B durante 5 min.

El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 254 nm).

Método C: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

Método D Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min.

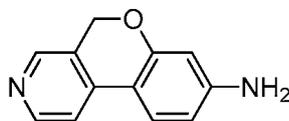
Método E: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50°C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, Caudal: 1,11 ml/min.

Método F: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, Caudal: 1,11 ml/min.

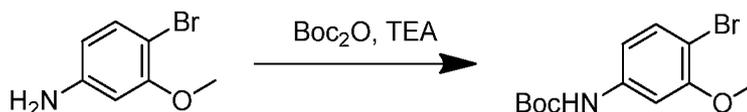
Método G: Ascentis Express C18 (2,7 μ m, 4,6 x 50 mm). Gradiente de elución (4,0 ml/min) del 0-100 % de Disolvente B durante 4 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, NH₄OAc 10 mM) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, NH₄OAc 10 mM, UV 220 nm).

Método H: Ascentis Express C18 (2,7 μ m, 4,6 x 50 mm). Gradiente de elución (4,0 ml/min) del 0-100 % de Disolvente B durante 4 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,1% de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95% de acetonitrilo, 0,1% de TFA, UV 220 nm).

Intermedio 1: 5H-Cromeno[3,4-c]piridin-8-amina

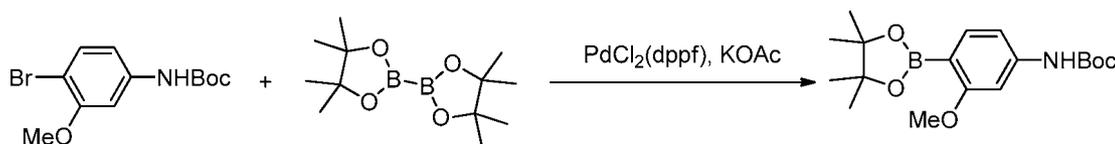


Intermedio 1a: (4-Bromo-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo

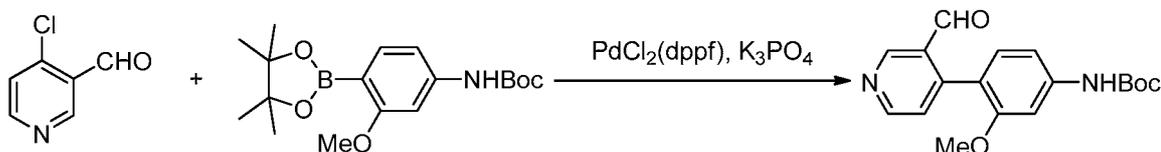


A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxianilina (50 g, 247 mmol) en THF (1,5 l) se añadieron Boc₂O (69 ml, 297 mmol) y TEA (45 ml, 322 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 1a como un sólido de color blanco (60,0 g, 78 %). CL-EM (ESI) *m/z*: 301,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio 1b: (3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-Butilo



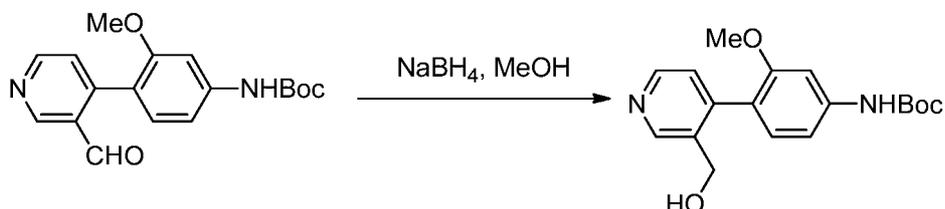
A una solución agitada de 1a (25 g, 83 mmol) en DMF (750 ml) se añadieron KOAc (24,36 g, 248 mmol). 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (31,5 g, 124 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,76 g, 8,27 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. El DMF se retiró y el residuo se recogió en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 1b como un sólido de color blanco (15,0 g, 48 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,24 (s, 12H).

Intermedio 1c: (4-(3-Formilpiridin-4-il)-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo

- 5 A una solución agitada de 1b (15,54 g, 44,5 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) y H₂O (75 ml) se añadieron 4-cloronicotinaldehído (6,0 g, 42,4 mmol). K₃PO₄ (36,0 g, 170 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,77 g, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el Intermedio 1c como un sólido de color amarillo (12,0 g, 84 %). CL-EM (ESI) *m/z*: 329,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,79 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=11,2, 2,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

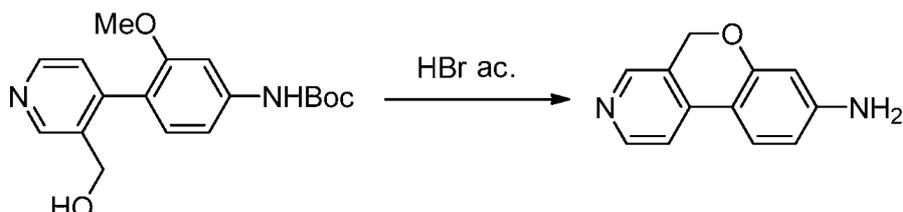
Intermedio 1d: (4-(3-(Hidroximetil)piridin-4-il)-3-metoxifenil) carbamato de *tert*-butilo

15



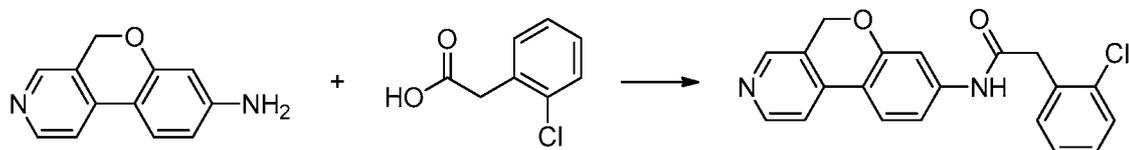
- 20 A una solución agitada de 1c (30 g, 91 mmol) en MeOH (500 ml) se añadió NaBH₄ (4,15 g, 110 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (150 ml) y el metanol se retiró. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido bruto se lavó adicionalmente con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo (50 ml) para proporcionar Intermedio 1d como un sólido de color blanquecino (30 g, 98 %). CL-EM (ESI) *m/z*: 329,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 5,14 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,03 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

25

Intermedio 1: 5H-Cromeno[3,4-c]piridin-8-amina

- 30 Una suspensión de 1d (30 g, 91 mmol) en HBr (63 % en agua, 8,0 ml, 91 mmol) se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en agua y se basificó con solución de hidróxido sódico y después se extrajo con DCM (2x300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido bruto se lavó con 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo y después se secó para dar Intermedio 1 como un sólido de color amarillo (15 g, 83 %). CL-EM (ESI) *m/z*: 199,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,57 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J*=11,2, 2,8 Hz, 1H), 6,14 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,06 (s, 2H),

35

Ejemplo I-1: 2-(2-Clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)acetamida

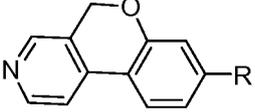
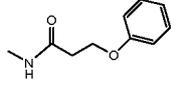
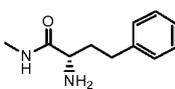
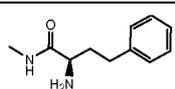
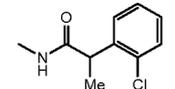
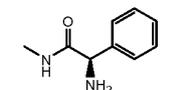
40

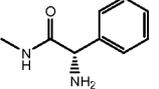
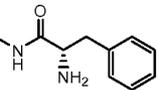
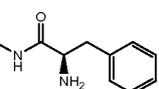
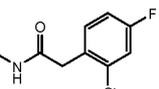
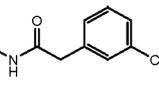
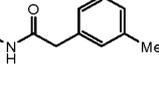
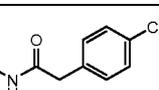
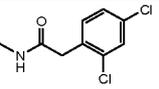
- Un vial que contiene Intermedio 1 (70 mg, 0,353 mmol) se añadieron DIEA (0,185 ml, 1,059 mmol), ácido 2-(2-clorofenil)acético (60,2 mg, 0,353 mmol) y T₃P (50 % en EtOAc, 0,589 ml, 0,989 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h. La purificación por cromatografía en fase inversa proporcionó el sólido blanco del Ejemplo I-1 como una

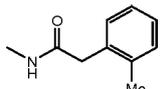
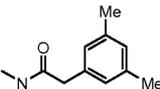
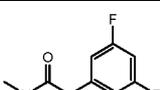
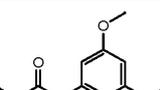
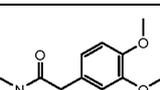
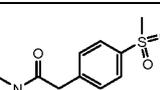
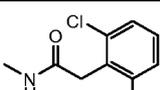
sal de TFA (143 mg, 87 %). CL-EM (ESI) m/z : 351,0/353,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,66 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 3H), 5,80 - 5,75 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), HPLC RT A Analítica: 5,31 min, B: 5,79 min.

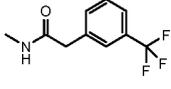
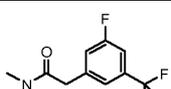
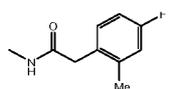
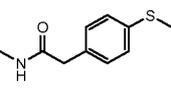
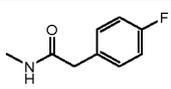
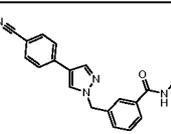
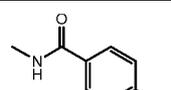
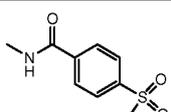
5 Los compuestos listados en la Tabla I se prepararon siguiendo los mismos procedimientos que se describen para el Ejemplo I-1.

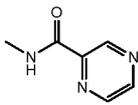
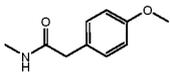
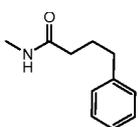
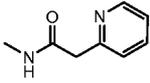
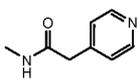
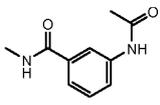
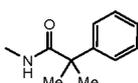
Tabla I

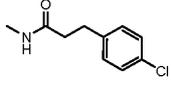
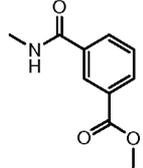
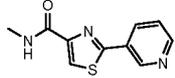
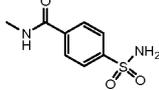
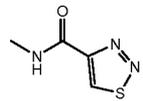
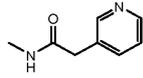
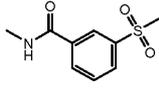
					
N.º de Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	1H RMN (δ ppm)
I-2		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenoxipropanamida	347,0	A:5,31 B:5,74	(400 MHz, metanol- d_4) 7,27 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J=8,6$, 2,0 Hz, 1H), 5,95 - 5,87 (m, 2H), 5,58 (d, $J=7,8$ Hz, 3H), 3,96 (s, 2H), 2,96 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 1,51 (t, $J=5,9$ Hz, 2H),
I-3		(S)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fenilbutanamida	360,1	A:3,95 B:3,61	(400 MHz, metanol- d_4) 8,75 - 8,63 (m, 2H), 8,28 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,12 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 4,15 (dd, $J=6,9$, 5,9 Hz, 1H), 2,78 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,39 - 2,15 (m, 2H),
I-4		(R)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fenilbutanamida	360,1	E:0,81 F:1,15	(500 MHz, metanol- d_4) 8,52 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,57 (s, 3H), 7,47 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=8,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18 (d, $J=8,0$ Hz, 3H), 5,23 (s, 2H), 2,74 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 2,31-2,14 (m, 2H),
I-5		2-(2-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) propanamida	365,1	A:6,58 B:6,02	(400 MHz, metanol- d_4) 8,64 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=7,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 4,33 (c, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,55 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)
I-6		(R)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-fenilacetamida	332,1	A:3,52 B:2,67	(400 MHz, metanol- d_4) 8,78-8,49 (m, 2H), 8,25 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,17 (s, 1H),

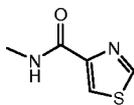
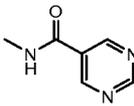
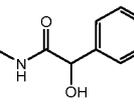
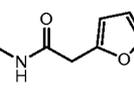
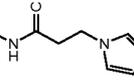
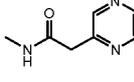
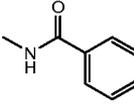
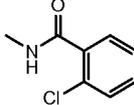
I-7		(S)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-fenilacetamida	332,1	A:3,51 B:2,65	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,80-8,60 (m, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> =6,3Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (dd, <i>J</i> =8,7, 2.1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,17 (s, 1H),
I-8		(S)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenilpropanamida	346,1	A:3,79 B:2,97	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,80-8,51 (m, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> =6,3Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =2,3Hz, 1H), 7,41-7,18 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> =7,4Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H),
I-9		(R)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenilpropanamida	346,1	A:3,78 B:2,98	(400MHz, metanol-d ₄) 8,78-8,59 (m, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> =6,3Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =2,0Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> =7,4Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H),
MO		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)acetamida	368,9	E:1,29 F: 1,63	(500 MHz, metanol-d ₄) 7,90 (s a, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> =8,5, 5,8 Hz, 2H), 7,16 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,01 (td, <i>J</i> =8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,85 (s, 2H),
I-11		2-(3-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) acetamida	351,0	A:7,55 B:5,93	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10,55 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15-7,95 (m, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 3,73 (s, 2H),
I-12		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-m-tolilacetamida	330,9	E:1,27 F:1,59	(500 MHz, metanol-d ₄) 8,43 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =8,5Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 3H), 7,05 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)
I-13		2-(4-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) acetamida	351,0	A:7,56 B:5,91	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,63 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =2,0Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 3,71 (s, 2H),
I-14		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(2,4-diclorofenil) acetamida	385,0	A:7,93 B:6,33	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,35 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,90 (s, 2H)

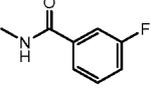
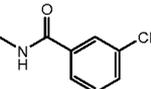
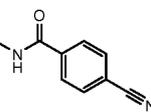
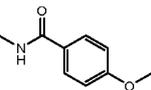
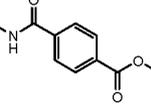
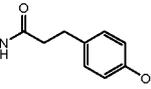
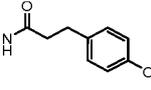
I-15		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-o-tolilacetamida	331,0	A:7,20 B:5,50	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,63 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,28-7,10 (m,4H), 5,32 (s,2H), 3,79 (s, 2H), 2,35 (s, 3H)
I-16		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,5-dimetilfenil)acetamida	345,1	A:7,96 B:6,18	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10,49 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> =8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,25 (s, 6H)
I-17		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,5-difluorofenil)acetamida	353,0	A:7,44 B:5,69	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10,54 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10-7,98 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,77 (s, 2H),
I-18		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida	377,1	A:7,03 B:5,31	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10,53 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 2H), 6,40 (t, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,61 (s, 2H),
I-19		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida	377,1	A:6,30 B:4,49	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 - 7,98 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 2H),
I-20		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida	395,1	E:0,93 F, 1,19	(500 MHz, metanol-d ₄) 8,45 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,38 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,08 (s, 3H)
I-21		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(2,6-diclorofenil)acetamida	385,0	E:1,34 F:1,72	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,54 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,07 (s, 2H),

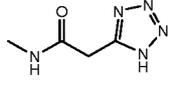
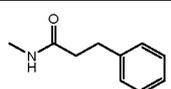
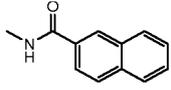
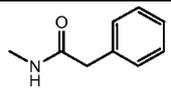
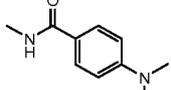
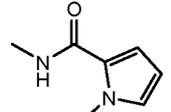
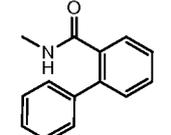
I-22		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida	385,1	A:7,80 B:6,20	(400 MHz, DMSO _d ₆) 10,56 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,74-7,55 (m, 4H), 7,46 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,84 (s, 2H),
I-23		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetamida	403,1	A:8,03 B:6,48	(400 MHz, DMSO _d ₆) 10,56 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2H), 7,64 - 7,50 (m, 3H), 7,46 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,89 (s, 2H),
I-24		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida	349,1	A:7,30 B:5,77	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,13 - 7,94 (m, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> =8,5, 6,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> =9,9, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (td, <i>J</i> =8,6, 2,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,29 (s, 3H)
I-25		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(metiltio)fenil)acetamida	363,1	E:1,29 F:1,61	(500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,44 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)
I-26		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida	335,1	E:1,18 F:1,49	(500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,45 (s a, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,00 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,66 (s, 2H),
I-27		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-((4-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzamida	484,2	A:5,00 B:5,70	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> =0,5 Hz, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 3H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,81 (s, 4H), 7,68 - 7,44 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 5,33 (s, 2H),
I-28		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fluorobenzamida	321,2	C:2,43 D:3,49	
I-29		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-(metilsulfonil)benzamida	380,2	C:2,11 D:3,06	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,69 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,28 (s, 3H)

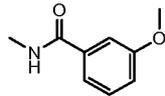
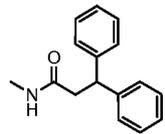
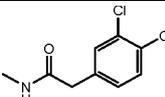
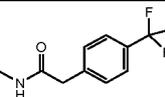
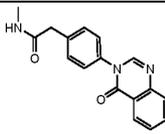
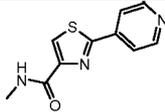
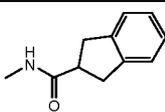
I-30		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)pirazina-2-carboxamida	305,2	C:2,03 D:3,15	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,94 (s, 1H), 9,30 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 8,94 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 8,86-8,73 (m, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 5,22 (s, 2H),
I-31		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida	347,2	C:2,38 D:3,43	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,34 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 4H), 6,89 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 3H), 5,17 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 2H),
I-32		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fenilbutanamida	345,3	C:2,72 D:3,82	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,11 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,23-7,12 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 2,62 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 2,34 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H), 1,89 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H),
I-33		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-2-il)acetamida	318,2	C:2,07 D:3,03	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,51 (dd, <i>J</i> =10,2, 5,0 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,76 (td, <i>J</i> =7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,86 (s, 2H),
I-34		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-4-il)acetamida	318,3	C:1,88 D:2,92	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,51 - 8,45 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,71 (s, 2H),
I-35		3-acetamido-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida	360,3	C:2,05 D:3,15	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 10,18 (s a, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,07 (s, 3H)
I-36		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-metil-2-fenilpropanamida	345,3	C:2,83 D:3,85	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 1,56 (s, 6H)

I-37		3-(4-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) propanamida	365,2	C:2,79 D:3,90	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,64 (t, J=7,5 Hz, 2H),
I-38		3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamoi)benzoato de metilo	361,4	C:2,48 D:3,58	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,64 (s a, 1H), 8,54 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)
I-39		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida	387,3	C:2,41 D:3,59	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,72 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 - 8,47 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 5,22 (s, 2H),
I-40		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-sulfamoilbenzamida	382,3	C:1,94 D:2,84	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,96 (dd, J=8,7, 2,9 Hz, 4H), 7,75 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 5,22 (s, 2H),
I-41		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida	311,2	C:2,12 D:3,13	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 5,23 (s, 2H),
I-42		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-3-il)acetamida	318,2	C:1,95 D:2,98	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 2H), 8,46 (d, J=3,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,73 (s, 2H),
I-43		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(metilsufonil)benzamida	381,2	C:2,15 D:3,09	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,47 (s a, 2H), 8,29 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,84 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)

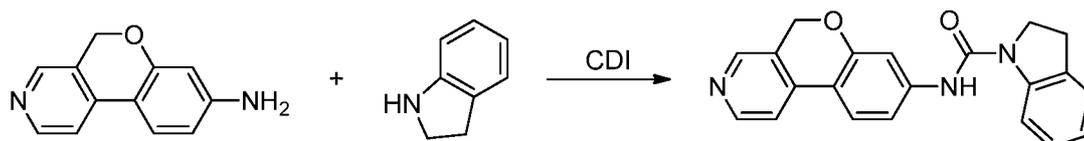
I-44		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)tiazol-4-carboxamida	310,2	C:2,19 D:3,24	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,28 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,59 - 8,51 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H),
I-45		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)pirimidina-5-carboxamida	305,3	C:1,85 D:2,92	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,77 (s a, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 8,56 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H),
I-46		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-hidroxi-2-fenilacetamida	333,1	C:2,24 D:2,91	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 4H), 7,38 - 7,24 (m, 4H), 6,51 (s a, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,11 (s a, 1H),
I-47		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(furan-2-il)acetamida	307,2	C:2,21 D:3,20	(400MHz, metanol-d ₄) 8,47 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, J=3,0, 2,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J=3,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,76 (s, 2H),
I-48		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(1H-imidazol-1-il)propanamida	321,3	C:1,79 D:2,78	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,23 (s a, 1H), 8,52 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,28 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J=6,4 Hz, 2H),
I-49		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(pirazin-2-il)acetamida	319,2	C:1,86 D:2,83	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 - 8,49 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,97 (s, 2H),
I-50		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida	303,2	C:2,47 D:3,55	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 8,54 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,95 (dd, J=7,8, 4,4 Hz, 3H), 7,74 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 5,22 (s, 2H),
I-51		2-cloro-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida	337,2	C:2,49 D:3,49	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,54 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,36 (m, 4H), 5,21 (s, 2H),

I-52		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fluorobenzamida	321,2	C:2,61 D:3,63	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,48 (s a, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 5,22 (s, 2H),
I-53		3-cloro-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida	337,1	C:2,74 D:3,83	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H),
I-54		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-cianobenzamida	328,2	C:2,38 D:3,41	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 2H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 5,22 (s, 2H),
I-55		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-metoxibenzamida	333,2	C:2,46 D:3,51	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,84 (s, 3H)
I-56		4-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamoil)benzoato de metilo	361,2	C:2,52 D:3,64	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,16 - 8,03 (m, 4H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
I-57		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida	361,3	C:2,57 D:3,64	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,60 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H),
I-58		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(4-hidroxifenil)propanamida	347,1	C:1,78 D:2,80	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,57 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H),

I-59		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)acetamida	309,2	O:1,60 D:2,28	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,14 (s, 2H),
I-60		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenilo propanamida	331,3	O:2,66 D:3,72	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,14 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 5H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,91 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J=7,6 Hz, 2H),
I-61		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-naftamida	353,3	O:2,85 D:3,90	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 - 7,93 (m, 5H), 7,75 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H),
I-62		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-fenilacetamida	317,2	C:2,53 D:3,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=4,6 Hz, 4H), 7,30-7,18 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,66 (s, 2H),
I-63		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-(dimetilamino) benzamida	346,1	E:1,16 F: 1,61	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,15 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 - 7,99 (m, 2H), 7,87 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,01 (s, 6H)
I-64		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	306,2	C:2,45 D:3,45	(400MHz, metanol-d ₄) 8,45 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=4,0, 1,5 Hz, 1H), 6,83 (t, J=2,1 Hz, 1H), 6,11 (dd, J=4,0, 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H)
I-65		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)bifenil-2-carboxamida	379,3	C:2,81 D:3,78	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,44 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,16 (s, 2H),

I-66		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-metoxibenzamida	333,3	C:2,52 D:3,59	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,17 (dd, J=8,2, 1,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)
I-67		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3,3-difenilpropanamida	407,2	C:2,55 D:3,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 9H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,56 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,11 (d, J=7,9 Hz, 2H),
I-68		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida	385,1	E:1,48 F:1,81	(500 MHz, metanol-d ₄) 8,51 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H), 7,84 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=11,1, 1,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,66 (s, 2H),
I-69		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida	385,1	E:1,42 F:1,74	(500 MHz, metanol-d ₄) 8,52 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,90 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, J=2,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,78 (s, 2H),
I-70		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida	461,2	E:1,15 F:1,43	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (dd, J=8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,51 (d, J=1,4 Hz, 3H), 7,44 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,78 (s, 2H),
I-71		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida	387,0	A:3,27 B:3,56	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,80 (d, J=5,7 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (d, J=5,7 Hz, 2H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H),
I-72		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida	343,1	A:5,67 B:6,47	(400MHz, metanol-d ₄) 8,63 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,52 -

					3,40 (m, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 4H)
I-73		N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	343,1	E:1,20 F:1,56	(500 MHz, DMSO-d ₆) 11,11 (s a, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 4H), 7,35 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H)

Ejemplo II-1: N-(5H-Cromeno[3,4-c]piridin-8-il)indolina-1-carboxamida

5

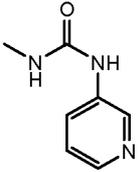
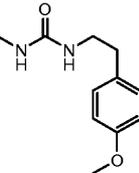
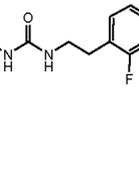
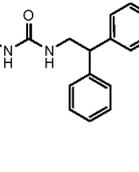
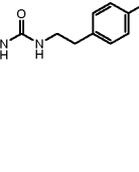
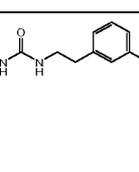
A una solución enfriada (0 °C) de Intermedio 1 (50 mg, 0,252 mmol) en THF (2 ml) se añadió CDI (61,4 mg, 0,378 mmol). Después de agitarse durante 10 min, la reacción se calentó a ta y se agitó a ta durante 40 min. A la reacción se añadió indolina (0,057 ml, 0,504 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo II-1 como un sólido de color blanco (6,2 mg, 7 %). CL-EM (ESI) *m/z*: 344,15 [M+H]⁺; RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,21 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,14 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,92 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,15 (t, *J*=8,4 Hz, 2H), 3,18 (t, *J*=8,4 Hz, 2H), HPLC RT E Analítica: 1,47 min, B: 1,74 min.

10

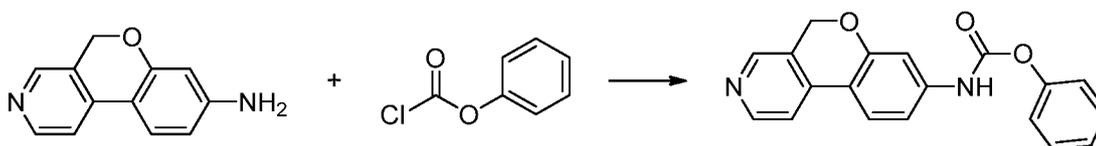
15 Los compuestos listados en la Tabla II se prepararon siguiendo los mismos procedimientos que se describen para el Ejemplo II-1.

Tabla II

N.º de Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	¹ H RMN (δ ppm)
II-2		1-(2-clorofenil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)urea	352,2	C:2,50 D:3,77	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 5,18 (s, 2H),
II-3		1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenilurea	346,3	C:2,31 D:3,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,01 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,23 (t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,33 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H),
II-4		1-(3-clorofenil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)urea	352,3	C:2,55 D:3,80	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,12 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> =7,3 Hz,

					1H), 5,17 (s, 2H),
II-5		1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(piridin-3-il)urea	319,3	C:1,77 D:3,06	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,2, 4,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H),
11-6		1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(4-metoxifenetil) urea	376,4	C:2,27 D:3,53	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,18 (s a, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 2,68 (t, J=7,0 Hz, 2H),
II-7		1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(2-fluorofenetil)urea	364,3	C:2,32 D:3,59	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 3H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,35 (s a, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,34 (d, J=6,7 Hz, 2H), 2,79 (t, J=7,2 Hz, 2H),
11-8		1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(2,2-difenilettil)urea	422,4	C:2,75 D:4,01	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,32 (c, J=7,8 Hz, 8H), 7,20 (s a, 3H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,26 - 6,07 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,77 (t, J=6,4 Hz, 2H),
II-9		1-(4-clorofenetil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)urea	380,3	C:2,51 D:3,82	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J=6,7 Hz, 1H), 6,29 (s a, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,74 (t, J=6,9 Hz, 2H),
II-10		1-(3-clorofenetil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)urea	380,3	C:2,51 D:3,81	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,24 (s a, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,77 (t, J=6,9 Hz, 2H),

II-11		1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(5-metil-3-fenilisoaxazol-4-il)urea	399,4	C:2,23 D:3,35	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,36 (s a, 1H), 8,50 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,50 (s a, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,37 (s, 3H)
II-12		1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)urea	390,3	C:2,23 D:3,48	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,80 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,69 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,21 (s a, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,29 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,66 (s a, 2H)

Ejemplo III-1: 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de fenilo

5

A una solución del Intermedio 1 (13,8 mg, 0,069 mmol) en DCE (1 ml) se añadieron DIEA (0,048 ml, 0,28 mmol) y cloroformato de fenilo (22 mg, 0,14 mmol). El vial de reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo III-1 como un sólido (5,7 mg, 26 %). CL-EM (ESI) *m/z*: 319,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J=7,8 Hz, 2H), 6,78 - 6,72 (m, 3H), 6,34 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H); HPLC RT C Analítica: 2,40 min, D: 3,54 min.

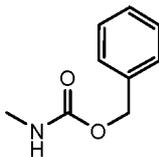
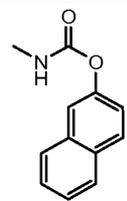
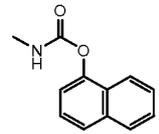
10

Los compuestos listados en la Tabla III se prepararon siguiendo el mismo procedimientos que se describe para el Ejemplo III-1.

15

Tabla III

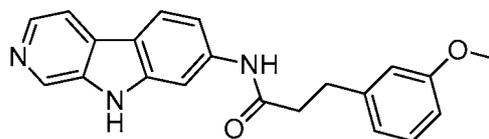
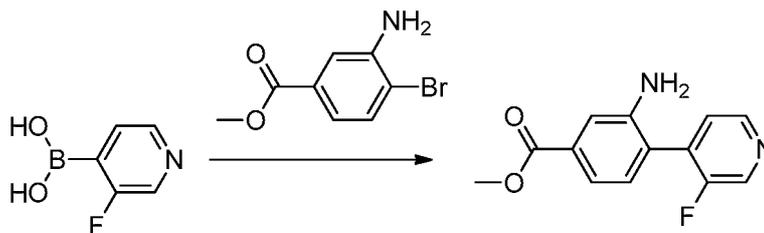
N.º de Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	¹ H RMN (δ ppm)
III-2		5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de 2-clorofenilo	353,2	C:2,56 D:3,66	
III-3		5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de 4-clorofenilo	353,3	C:2,69 D:3,89	

III-4		5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de bencilo	333,3	C:2,57 D:3,74	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,51 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 4H), 7,35 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,17 (s, 2H),
III-5		5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de naftalen-2-ilo	369,3	C:2,81 D:3,97	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,48 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 4H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (td, J=7,2, 1,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H),
III-6		5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de naftalen-1-ilo	369,3	C:2,74 D:3,89	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,55 - 8,31 (m, 2H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,40 - 7,23 (m, 3H), 5,17 (s, 2H),

Ejemplo IV-1 (no de acuerdo con la invención).

3-(3-Metoxifenil)-N-(9H-pirido[3,4-b]indol-7-il)propanamida

5

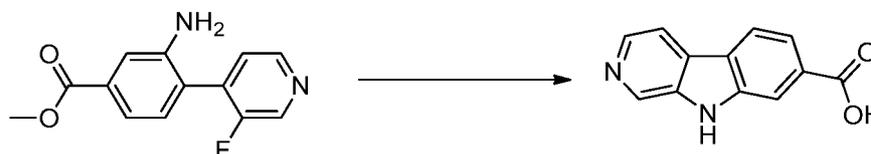
**Ejemplo IV-1A: 3-Amino-4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo**

10

3-amino-4-bromobenzoato de metilo (4 g, 17,39 mmol), ácido (3-fluoropiridin-4-il)borónico (5,5 g, 39,0 mmol), dioxano (10 ml), agua (2 ml) y carbonato potásico (8,41 g, 60,9 mmol) se tomaron en un RB de dos bocas seco (25 ml) y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió PdCl₂(dppf) (1,27 g, 1,74 mmol) a 50 °C. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con el DCM. La fase orgánica se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico. El compuesto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, (30-65 %) para proporcionar 2,9 g (68 %) del compuesto del título. CL-EM (ESI) *m/z*: 241,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,60 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,86, 1,10 Hz, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 2 H) 7,35 - 7,39 (m, 1H), 7,19 (d, J=7,78 Hz, 1H) 3,93 (s, 3 H) 3,79 - 3,84 (m, 2 H).

15

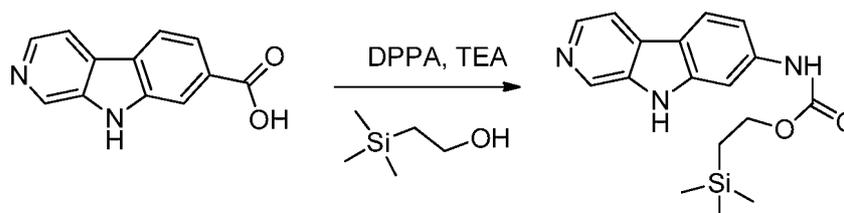
20

Ejemplo IV-1B: Ácido 9H-Pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico

25

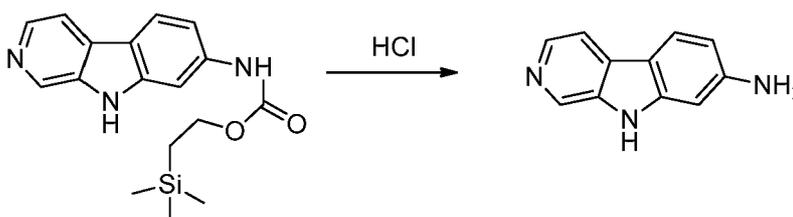
A clorhidrato de piridina (1,5 g, 12,98 mmol) a 150 °C, se añadió metil Intermedio 1A (1 g, 4,06 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 170 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH ac. y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético y se concentró a presión reducida. La masa bruta se trató con agua y el sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar el Ejemplo 1B (450 mg, 52 %). El material se usó sin purificación adicional. CL-EM (ESI) m/z : 241,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,79 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,11 - 8,29 (m, 3 H) 7,83 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H).

Ejemplo IV-1C: 9H-pirido[3,4-b]indol-7-ilcarbamato de 2-(trimetilsilil)etilo



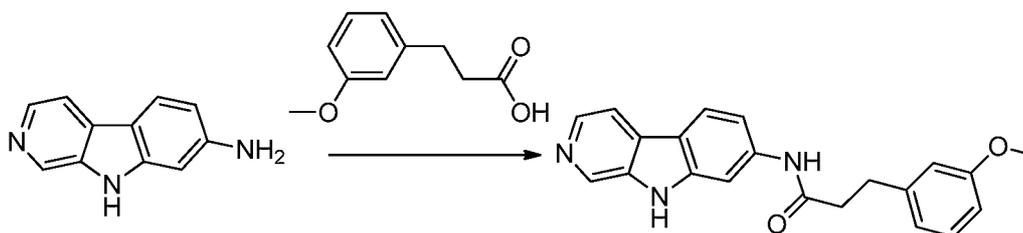
A una solución de Ejemplo 1B (200 mg, 0,942 mmol) en dioxano (5 ml) a ta, se añadieron TEA (0,394 ml, 2,83 mmol) y difenilfosforil azida (648 mg, 2,356 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, después se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (390 mg, 3,30 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró para proporcionar 300 mg de Ejemplo 1C, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (ESI) m/z : 328,1 $[M-H]^-$;

Ejemplo IV-1D: 9H-Pirido[3,4-b]indol-7-amina



Ejemplo 1C (300 mg, 0,916 mmol) se disolvió en Dioxano (5 ml). Se añadió HCl conc. y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con el éter de pet. y éter dietílico. El sólido obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar el Ejemplo 1D. CL-EM (ESI) m/z : 184,1 $[M-H]^-$;

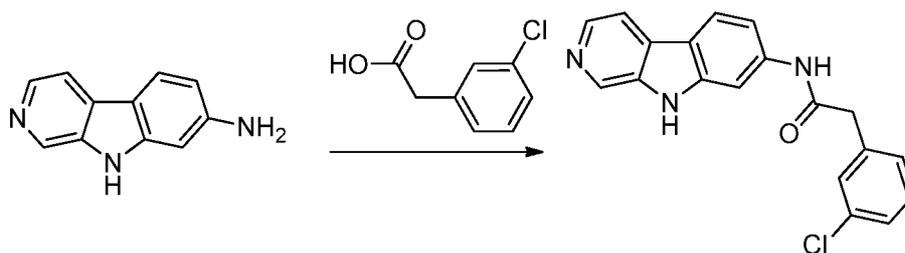
Ejemplo IV-1:



A una solución de Ejemplo 1D (30 mg, 0,164 mmol) en DMF (1 ml), se añadió HATU (78 mg, 0,205 mmol). Después de 3 min, se añadieron ácido 3-(3-metoxifenil)propanoico (29,5 mg, 0,164 mmol) y DIPEA (0,071 ml, 0,409 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, después se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 1 (3 mg, rendimiento del 5%). CL-EM (ESI) m/z : 346,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,83 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=5,46$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=1,38$ Hz, 1 H) 8,18 - 8,22 (m, 2 H) 7,30 (dd, $J=8,63$, 1,79 Hz, 1 H) 7,21 (t, $J=8,09$ Hz, 1 H) 6,84 - 6,88 (m, 2 H) 6,77 (dd, $J=8,25$, 2,51, 0,85 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 2,91 - 2,97 (m, 2 H) 2,68 - 2,74 (m, 2 H); HPLC RT Método G: 1,61 min. Método H: 1,97 min.

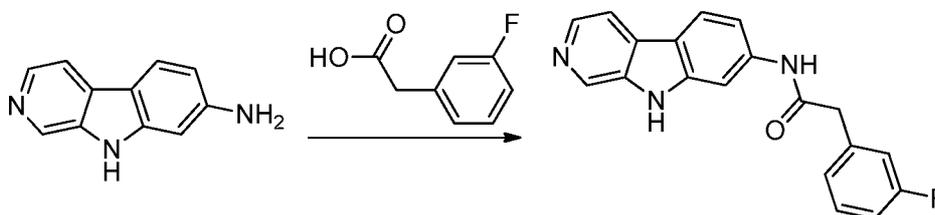
Ejemplo IV-2 (no de acuerdo con la invención):

2-(3-Clorofenil)-N-(9H-pirido [3,4-b]indol-7-il)acetamida



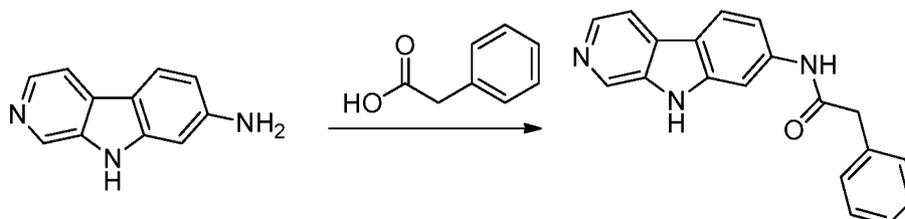
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo IV-1, el Ejemplo 1D (30 mg, 0,164 mmol) se acopló con ácido 2-(3-clorofenil)acético (27,9 mg, 0,164 mmol) para proporcionar el Ejemplo 2 (4 mg, rendimiento del 7%). CL-EM (ESI) m/z : 336,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,56 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=0,75$ Hz, 1 H) 8,31 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,11 - 8,17 (m, 2 H) 8,02 (d, $J=5,33$ Hz, 1 H) 7,46 (t, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 3H) 7,30 (dd, $J=8,66$, 1,69 Hz, 1 H) 3,75 (s, 2 H); HPLC RT Método G: 1,67 min. Método H: 2,05 min.

Ejemplo IV-3 (no de acuerdo con la invención): 2-(3-Fluorofenil)-N-(9H-pirido[3,4-b]indol-7-il)acetamida



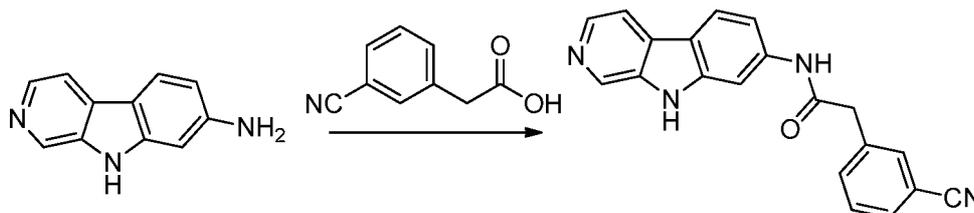
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo IV-1, el Ejemplo 1D (30 mg, 0,164 mmol) se acopló con ácido 2-(3-fluorofenil)acético (25,2 mg, 0,164 mmol) para proporcionar el Ejemplo 3 (7 mg, rendimiento del 13%). CL-EM (ESI) m/z : 320,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 8,60 (d, $J=6,15$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=6,15$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=8,66$ Hz, 1 H) 8,37 (d, $J=1,38$ Hz, 1 H) 7,44 (dd, $J=8,78$, 1,76 Hz, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 3,80 (s, 2 H).; HPLC RT Método G: 1,53 min. Método H: 1,89 min.

Ejemplo IV-4: (no de acuerdo con la invención) 2-Fenil-N-(9H-pirido[3,4-b]indol-7-il)acetamida



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo IV-1, el Ejemplo 1D (30 mg, 0,164 mmol) se acopló con ácido 2-fenilacético (22,3 mg, 0,164 mmol) para proporcionar Ejemplo 4 (4 mg, rendimiento del 8%). CL-EM (ESI) m/z : 302,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,57 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=1,51$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=5,21$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,41 (m, 6 H) 3,70 - 3,73 (m, 2 H); HPLC RT Método M: 1,47 min. método N: 1,83 min.

Ejemplo IV-5 (no de acuerdo con la invención): 2-(3-Cianofenil)-N-(9H-pirido[3,4-b]indol-7-il)acetamida



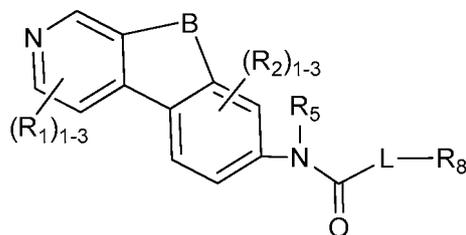
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo IV-1, el Ejemplo 1D (30 mg, 0,164 mmol) se acopló con ácido 2-(3-cianofenil)acético (26,4 mg, 0,164 mmol) para proporcionar el Ejemplo 5 (7 mg, rendimiento del 13%). CL-EM (ESI) m/z : 327,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,47 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H) 8,52 (d, $J=6,02$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=8,72$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=1,44$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,85 (m, 1

ES 2 634 628 T3

H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,55 - 7,62 (m, 1 H) 7,44 (dd, $J=8,75, 1,79$ Hz, 1 H) 3,87 (s, 2 H); HPLC RT Método G: 1,42 min, método H: 1,75 min.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con fórmula (Ia):



(Ia)

5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

B se selecciona independientemente de $-CR_3R_4O-$, $-OCR_3R_4-$;

10 L se selecciona independientemente de $-(CR_6R_7)_{q-}$, $NR_5(CR_6R_7)_{q-}$ y $-O(CR_6R_7)_{q-}$;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a , $-O$ alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_rOR_b$;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

R_5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

15 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pN-R_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_8 se selecciona de arilo, carbociclilo bicclico y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_e ;

20 R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)R_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

25 como alternativa, dos grupos R_9 adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_p$, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico se sustituyen con 0-4 R_e ;

30 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

35 R_c , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ Oalquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rNR_fR_f$, $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_fR_f$, $-C(=O)R_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fR_fS(O)_p$ alquilo C_{1-4} y $S(O)_p$ alquilo C_{1-4} ;

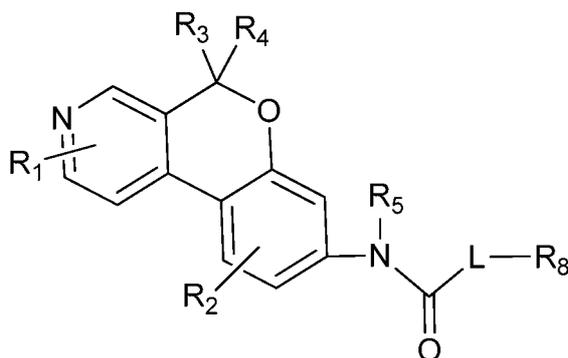
40 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;

45 q , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2 y 3;

r , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (III):



(III)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

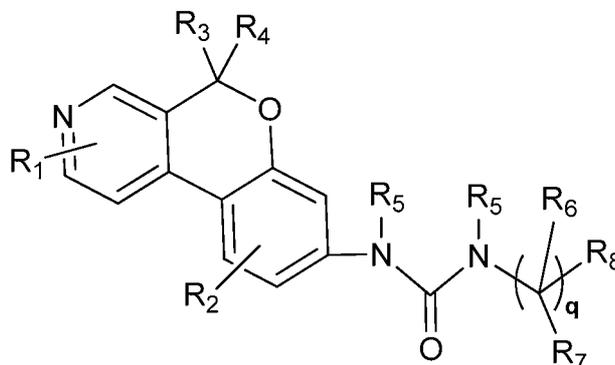
- 5 L se selecciona independientemente de $-(CR_6R_7)_q^-$, $NR_5(CR_6R_7)_q^-$ y $-O(CR_6R_7)_q^-$;
 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a , -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ,
alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_rOR_b$;
 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;
 R_5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;
10 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , OR_b , NR_aR_a y arilo;
 R_8 se selecciona de fenilo, carbociclilo bicíclico y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_9 ;
 R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con
0-5 R_e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e ,
nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$,
15 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$,
 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde
dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;
 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo
 C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno
20 al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6}
sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -
heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_c , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6}
25 sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
 R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y
OH), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f ,
F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H CO_2 alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_rO$
30 alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rNR_fR_f$, $-(CH_2)_rNR_fR_f(=O)$
alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_fR_f$, $-C(=O)R_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fR_fS(O)_p$ alquilo C_{1-4} y $S(O)_p$ alquilo C_{1-4} ;
 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_f y R_f
junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;
p, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2 y 3; y
35 r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.

3. El compuesto de la reivindicación 2, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 40 L se selecciona independientemente de $-(CR_6R_7)_q^-$, $NR_5(CR_6R_7)_q^-$ y $-O(CR_6R_7)_q^-$;
 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a , -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y
alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ,
 R_3 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ,
 R_5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;
45 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , OR_b , NR_aR_a y arilo;
 R_8 es fenilo sustituido con 0-5 R_9 ;
 R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-5
 R_e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-5 R_e ,
nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$,
50 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$,
 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde
dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

- R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
- R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
- 5 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
- R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;
- 10 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rNR_fR_f$, $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_fR_f$, $-C(=O)R_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fR_fS(O)_p$ alquilo C_{1-4} y $S(O)_p$ alquilo C_{1-4} ;
- 15 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;
- p , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
- q , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2; y
- r , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- L es $-(CR_6R_7)_{q-}$;
- R_1 y R_2 son H;
- 25 R_3 se selecciona independientemente de H y Me;
- R_5 es H;
- R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , OH, NH_2 y arilo;
- R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5
- 30 R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ; R_a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
- 35 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
- R_c , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
- 40 R_d , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;
- R_e , en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, y OH), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $=O$, $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ,
- 45 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ;
- p , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
- q , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2; y
- r , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.
- 50 5. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- R_8 es heteroarilo sustituido con 0-5 R_9 en donde dicho heteroarilo se selecciona de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, benzoimidazolilo y benzodioxolanilo;
- R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} arilo y heteroarilo;
- 55 q , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2; y
- r , en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IV):



(IV)

5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_rOR_b;

10 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, F, OH, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₅ se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, CN, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

15 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

20 como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclo sustituido con 0-5 R_e;

R₈ se selecciona de arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g;

25 R₉ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_r

OC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y (CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

30 como alternativa, dos grupos R₉ adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico se sustituyen con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

35 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

40 R_d, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e,

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, CO₂ alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_rOC₁₋₅

45 alquilo, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rNR_fR_f, -(CH₂)_rNR_fR_fC(=O) alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR_fR_f, -C(=O)R_f, S(O)_pNR_fR_f, NR_fR_fS(O)_palquilo C₁₋₄ y S(O)_palquilo C₁₋₄;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2 y 3; y

50 r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H,

R_3 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

5 R_4 es H;

R_5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

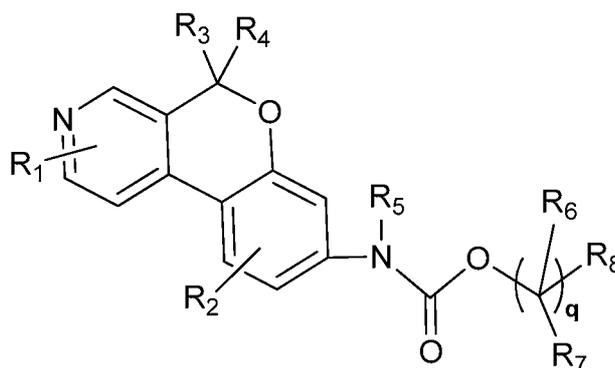
R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} y arilo;

R_s se selecciona de fenilo y heteroarilo cada uno sustituido con 0-5 R_g ;

R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , OR_b ,

10 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ; y q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (V):



(V)

15

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a , -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_rOR_b$;

20

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, F, OH, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-3 R_e , alquinilo C_{2-4} sustituido con 0-3 R_e ,

R_5 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, CN, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

25

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

30

como alternativa, R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclo sustituido con 0-5 R_e ; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R_6 adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclo sustituido con 0-5 R_e ;

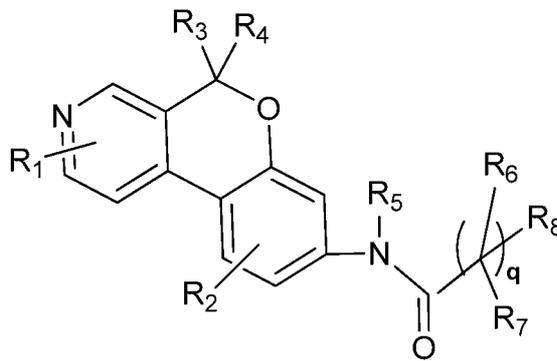
R_s se selecciona de arilo sustituido con 0-5 R_g ;

35

R_9 se selecciona independientemente de F, Cl, Br y C_{1-4} alquilo; y

q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VI):



(VI)

- 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e,
 alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_rOR_b;
 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, F, OH, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, alqueno C₂₋₄
 sustituido con 0-3 R_e y alquino C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e,
 10 R₅ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, OR_b, -
 S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, CN, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -
 OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo
 C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c,
 15 -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -
 (CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -
 (CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
 como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un
 heterociclo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes forman un
 20 cicloalquilo o un heterociclo sustituido con 0-5 R_e;
 R_s se selecciona de arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R₉;
 R₉ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con
 0-5 R_e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e,
 25 nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -
 (CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -
 (CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y (CHR_d)_r-heteroarilo, en donde
 dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
 como alternativa, dos grupos R₉ adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o un heterocíclico
 que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, en donde los anillos
 30 carbocíclico y heterocíclico se sustituyen con 0-4 R_e;
 R_a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo
 C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno
 al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆
 35 sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-
 heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
 R_c, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆
 sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;
 R_d, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e,
 40 R_e, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y
 OH), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_r-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H,
 CO₂ alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₅, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rNR_fR_f, -(CH₂)_rNR_fR_fC(=O) alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR_fR_f, -
 C(=O)R_f, S(O)_pNR_fR_f, NR_fR_fS(O)_palquilo C₁₋₄ y S(O)_palquilo C₁₋₄;
 R_f, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆; o R_f y R_f junto
 45 con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;
 p, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2;
 q, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2 y 3; y
 r, en cada caso, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3 y 4.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de:

- 5 2-(2-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenoxipropanamida;
 (S)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fenilbutanamida;
 (R)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fenilbutanamida;
 2-(2-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)acetamida;
 (R)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-fenilacetamida;
 10 (S)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-fenilbutanamida;
 (S)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenilbutanamida;
 (R)-2-amino-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenilbutanamida;
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)acetamida;
 2-(3-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)acetamida;
 15 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-m-tolilacetamida;
 2-(4-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(2,4-diclorofenil) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-o-tolilacetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,5-dimetilfenil) acetamida;
 20 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,5-difluorofenil) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,5-dimetoxifenil) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,4-dimetoxifenil) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(metilsulfonyl) fenil)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(2,6-diclorofenil) acetamida;
 25 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3-(trifluorometil) fenil)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(metiltio)fenil) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-difluorofenil) acetamida;
 30 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-((4-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fluorobenzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-(metilsulfonyl) benzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)pirazin-2-carboxamida
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-metoxifenil) acetamida;
 35 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-fenilbutanamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-2-il)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-4-il)acetamida;
 3-acetamido-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-metil-2-fenilpropanamida;
 40 3-(4-clorofenil)-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)propanamida;
 3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamoil)benzoato de metilo;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-sulfamoilbenzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
 45 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(metilsulfonyl) benzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)tiazol-4-carboxamida
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)pirimidin-5-carboxamida
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-hidroxi-2-fenilacetamida;
 50 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(furan-2-il)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(1H-imidazol-1-il) propanamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(pirazin-2-il)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida;
 2-cloro-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida;
 55 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fluorobenzamida;
 3-cloro-N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)benzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-cianobenzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-metoxibenzamida;
 4-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamoil)benzoato de metilo;
 60 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(4-metoxifenil) propanamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(4-hidroxifenil) propanamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(1H-tetrazol-5-il) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenoxipropanamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-naftamida;
 65 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-fenilacetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-4-(dimetilamino) benzamida;

- N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)bifenil-2-carboxamida
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-metoxibenzamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3,3-difenilpropanamida;
 5 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(3,4-diclorofenil) acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(trifluorometil) fenil)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(4-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida;
 10 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)indolin-1-carboxamida;
 1-(2-clorofenil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) urea;
 1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-fenetilurea;
 1-(3-clorofenil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) urea;
 15 1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(piridin-3-il)urea;
 1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(4-metoxifenetil) urea;
 1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(2-fluorofenetil)urea;
 1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(2,2-difeniletil) urea;
 1-(4-clorofenil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) urea;
 20 1-(3-clorofenil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il) urea;
 1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)-3-(5-metil-3-fenilsoxazol-4-il)urea;
 1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il) etil)-3-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)urea;
 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de fenilo;
 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de 2-clorofenilo;
 25 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de 4-clorofenilo;
 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de bencilo;
 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de naftalen-2-ilo;
 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-ilcarbamato de naftalen-1-ilo.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en terapia.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas a la enzima ROCK2.
14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 para la profilaxis y/o el tratamiento de cánceres, inflamación, enfermedades infecciosas, VIH, disfunción eréctil enfermedades y trastornos cardiovasculares, hipertensión, angina de pecho, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, isquemia miocárdica, vasoespasmo coronario, insuficiencia cardíaca, hipertrofia miocárdica, aterosclerosis, restenosis, lesiones de la médula espinal, degeneración neuronal, trastornos trombóticos, asma, glaucoma y osteoporosis.
- 40