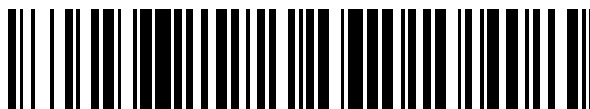


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 429**

51 Int. Cl.:

C07D 241/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2015** **PCT/IB2015/056505**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016** **WO16030852**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2015** **E 15766935 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 3186232**

54 Título: **Compuestos de indanilurea inhibidores de MAP quinasa P38**

30 Prioridad:

29.08.2014 IN 2772MU2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2019

73 Titular/es:

TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)

Torrent House, Off Ashram Road, Near Dinesh Hall
Ahmedabad, Gujarat 380009, IN

72 Inventor/es:

RODE, MILIND;
SRIVASTAVA, SANJAY;
TULI, DAVINDAR;
RAI, DEEPAK;
GJ, PRASHANT;
DESHPANDE, SHAILESH;
GUPTA, RAMESHCHANDRA;
CHAUTHAIWALE, VIJAY y
DUTT, CHAITANYA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 731 429 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

Compuestos de indanilurea inhibidores de MAP quinasa P38

5 Campo de la invención:

La presente invención se refiere a derivados novedosos de indanilurea, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus isómeros, estereoisómeros atropisómeros conformadores, tautómeros, polimorfos, hidratos y solvatos. La presente invención también abarca el proceso para preparar los compuestos novedosos y la composición farmacéutica de dichos compuestos. La invención además se refiere al uso de los compuestos antes mencionados para la preparación de medicamentos para usar como productos farmacéuticos.

Antecedentes de la invención:

15 La prevalencia de las enfermedades de las vías respiratorias ha aumentado en las décadas recientes a pesar de los avances terapéuticos. Entre las enfermedades de las vías respiratorias, las causas principales de hospitalización son las exacerbaciones del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tanto el asma como la EPOC involucran inflamación crónica del tracto respiratorio. A pesar de la presentación de síntomas similares, tales como disnea, tos, sibilantes y expectoración, estas enfermedades de las vías respiratorias tienen diferentes procesos fisiopatológicos subyacentes. El término EPOC se refiere a un grupo grande de enfermedades pulmonares que se caracterizan por la obstrucción al flujo de aire que interfiere con la respiración normal. Las afecciones más importantes de la EPOC son el enfisema y la bronquitis crónica. (*Fundación Australiana del pulmón, 2006*). La EPOC involucra la inflamación crónica de las vías respiratorias periféricas y el parénquima pulmonar, lo cual conduce a un estrechamiento progresivo de las vías respiratorias y a dificultad para respirar. Por otra parte, el asma se caracteriza por síntomas de obstrucción episódica de las vías respiratorias y usualmente comienza temprano en la vida. La inflamación difiere notablemente entre el asma y la EPOC, con diferentes células, mediadores, consecuencias, y hay una diferencia en la respuesta a los corticosteroides (*Clinics (Sao Paulo). 2012; 67(11):1335-43*). Sin embargo, más recientemente ha quedado claro que el asma severa es mucho más similar a la EPOC, con similitudes en la inflamación y se comparte una pobre respuesta a los corticosteroides (*J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):636-45*). Es interesante que estudios de genética molecular ahora muestran que el asma severa y la EPOC comparten varios polimorfismos genéticos (*Comp Funct Genomics. 2012; 2012: 968267*).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un importante problema de salud global que se está convirtiendo en prevalente, particularmente en los países en desarrollo. Es una de las enfermedades más comunes en el mundo, con un riesgo de por vida que se estima tan alto como 25%, y ahora afecta igualmente a los hombres y a las mujeres (*Nature Reviews 2013; 12: 543-559*).

Las formas actuales de terapia para la EPOC son relativamente inefectivas, porque no hay fármacos disponibles que reduzcan considerablemente la progresión de la enfermedad o la mortalidad, o que tengan un efecto sustancial sobre las exacerbaciones, que están entre las causas más comunes de hospitalización.

Los broncodilatadores de acción prolongada son el pilar de la terapia actual para la EPOC. Ha habido varios avances en el desarrollo de los agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos y de los antagonistas de los receptores muscarínicos que solo deben administrarse una vez al día. Además, los agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos (LABA) y los antagonistas de los receptores acetilcolina muscarínicos (LAMA) tienen efectos aditivos sobre la broncodilatación y en el mejoramiento de los síntomas, lo cual ha conducido al desarrollo de los inhaladores combinados LABA-LAMA. Sin embargo, aunque estos fármacos producen una broncodilatación efectiva, ellos fracasan al tratar la enfermedad inflamatoria subyacente en pacientes con EPOC.

Alternativamente, o adicional a los broncodilatadores, los corticosteroides orales o inhalados también podrían usarse como terapia para la EPOC. Pero los corticosteroides tienen limitaciones porque no se recomiendan como terapia oral a largo plazo y se sabe que los corticosteroides inhalados se asocian a un mayor riesgo de neumonía en los pacientes. (www.bcguidelines.ca) Además, se ha encontrado que los corticosteroides inhalados son en gran medida inefectivos en un número significativo de pacientes con EPOC como terapia antiinflamatoria para la EPOC (*Ann Fam Med. 2006; 4(3):253-62*). Recientemente, los inhibidores de PDE-4 también se han aprobado para el tratamiento de la EPOC grave en adultos; sin embargo, tales inhibidores de PDE-4 han mostrado efectos secundarios limitantes de dosis. (*International Journal of EPOC 2007; 2(2) : 121-129*)

Con una mejor comprensión de la fisiopatología del proceso de la enfermedad de la EPOC y el reconocimiento de la inflamación como una característica importante, se anticipa que la terapia modificadora de la enfermedad para la EPOC que se enfoque en la inflamación subyacente será eficaz de la misma manera en que ha tenido éxito en el tratamiento de otras afecciones inflamatorias crónicas como la AR.

Muchas quinasas están involucradas en la regulación de los factores de transcripción proinflamatorios y los genes inflamatorios. La familia de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) incluye las quinasas p38, que consisten en proteínas quinasas serina-treonina dirigidas por prolina, altamente conservadas, y que se activan en respuesta a las señales inflamatorias. La ruta MAPK p38, que se activa por el estrés celular, regula la expresión de muchos

genes inflamatorios involucrados en la EPOC (Nature Reviews 2013; 12: 543-559). Las citoquinas/quimiocinas proinflamatorias y el estrés ambiental activan la proteína quinasa (MAPK) p38 activada por mitógenos mediante fosforilación, que a su vez activa la ruta de señalización MAPK p38. p38 participa en las respuestas inflamatorias inducidas por diferentes estímulos a través de la activación y liberación de citoquinas/quimioquinas proinflamatorias, la regulación postraduccional de estos genes y la activación de la migración de las células inflamatorias. Por lo tanto, los inhibidores de p38 presentan una diana de tratamiento potencialmente atractiva para las afecciones inflamatorias crónicas, incluida la EPOC. De las cuatro isoformas conocidas hasta ahora, p38 alfa es la más abundante en células inflamatorias y ha sido la más estudiada.

En las últimas dos décadas, MAPK p38 ha sido objeto de una intensa investigación multidisciplinaria. Se ha demostrado que los inhibidores de MAPK p38 son eficaces en varios modelos de enfermedad, como la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn y el accidente cerebrovascular. Estudios recientes apoyan el papel de MAPK p38 en el desarrollo, mantenimiento y/o exacerbación de varias enfermedades pulmonares, tales como asma, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ahora hay abundante literatura que demuestra que MAPK P38 se activa en condiciones inflamatorias crónicas y que su activación resulta en la elaboración y liberación de otras citoquinas proinflamatorias (Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425).

Aunque los inhibidores de moléculas pequeñas administrados por vía oral dirigidos a MAPK P38 han demostrado ser eficaces para reducir diversos parámetros de inflamación en células y tejidos obtenidos de pacientes con EPOC en estudios clínicos iniciales, el principal obstáculo que dificulta la definición y el aprovechamiento de las utilidades potenciales de los inhibidores de MAPK P38 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas humanas ha sido la toxicidad observada en pacientes. Esto ha sido lo suficientemente grave como para dar lugar a la retirada del desarrollo clínico de muchos de los compuestos que estaban adelantados. Actualmente, ninguno de ellos está aún aprobado en ningún lugar del mundo debido a uno u otro problema asociado con moléculas seleccionadas tales como la toxicidad o la selectividad (Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425 & Chest 2011;139(6):1470-1479).

Para superar estos problemas de toxicidad y selectividad del objetivo asociado con los inhibidores conocidos de MAPK P38, se diseñaron algunas estrategias alternativas. Una de ellos fue diseñar los enfoques de tratamiento en donde el inhibidor de la quinasa p38 se dosifica directamente en el órgano inflamado.

Otras estrategias incluyen el desarrollo de inhibidores de MAPK P38 de nueva generación con selectividad mejorada y menor perfil de efectos secundarios.

Sigue habiendo una necesidad de identificar y desarrollar nuevos inhibidores de MAPK P38 que proporcionen el potencial terapéutico deseado junto con un perfil farmacocinético mejorado y/o menos efectos secundarios.

El documento núm. WO1998057937 describe derivados de benceno como inhibidores del factor Xa con un grupo de especificidad neutral P1.

El documento núm. WO200043384 describe compuestos heterocíclicos aromáticos para tratar afecciones que implican enfermedades inflamatorias. Se dice que los compuestos descritos inhiben la liberación de citoquinas inflamatorias tales como IL-1 y TNF.

El documento núm. WO2003072569 describe compuestos 1,4-disustituidos de cicloalquilurea benzofundida en el tratamiento de la enfermedad mediada por citoquinas.

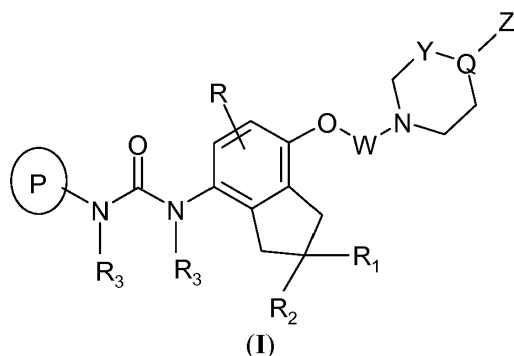
El documento núm. US20080300281 describe ureas heterocíclicas sustituidas con arilo y heteroarilo como inhibidor de la quinasa p38 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o inmunomoduladoras. De manera similar, el documento núm. WO2008125014 también describe derivados de urea como inhibidores de la quinasa p38.

John Regan y otros: "Structure-activity relationships of the p38 α MAP Kinase Inhibitor 1-(5-terc-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)nafthalen-1-yl]urea (BIRB 796)" Journal of Medicinal Chemistry, vol.46, núm.22, 1 Octubre 2003, páginas 4676-4686, se refiere a los compuestos que inhiben la producción de TNF- α cuando se dosifican oralmente en ratones.

La presente invención proporciona nuevos derivados de indanilurea como inhibidores de MAPK p38, que han demostrado la eficacia y el perfil de seguridad deseados.

Resumen de la invención:

En una modalidad, la presente invención proporciona los compuestos novedosos de la Fórmula (I),



sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, atropisómeros, conformadores, tautómeros, polimorfos, hidratos, y solvatos;

en donde,

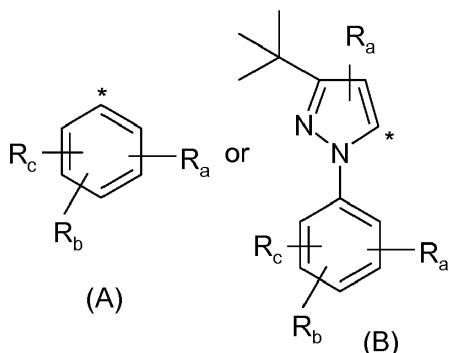
Y es C=O o C(Z');

Q es C o N, cuando Y es C=O entonces Q es N;

Cuando Y es C=O, Z se selecciona de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₃)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, -(C₁-C₆)alquil-SH, -C(O)CH₂R₄, -(C₁-C₆)alquil-NR₅R₆, -(C₁-C₆)alquil-arilo, -(C₁-C₆)alquil-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -(C₁-C₆)alquil-CO₂R₇, -(C₁-C₆)alquil-C(O)NR₅R₆, -C(O)NR₅R₆, -CO₂R₇, -COR₇, -(C₁-C₆)alquil-OR₇, -(C₁-C₆)alquil-S(O)_nR₇, -S(O)_m-R₇, -S(O)_mN(R₃)-R₇, -S(O)_mNR₅R₆, arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo pueden, además, sustituirse opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R₈;

o cuando Y es C(Z'), Z y Z' juntos forman un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)_n o N y el dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R₈;

P es un anillo cíclico, que se selecciona de



Donde * indica el punto de unión al nitrógeno;

R_a, R_b, y R_c se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -(C₁-C₆)alquiloarilo, -(C₁-C₆)alquil-heteroarilo, hidroxilo, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)-(C₁-C₆)alquilo, -C(O)-(C₃-C₆)cicloalquilo, -C(O)CH₂R₄, -NR₅R₆, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -N(R₃)C(O)-N(R₃)-R₇, -N(R₃)C(S)N(R₃)-R₇, -OR₇, -CO₂H, -CO₂R₇, -C(O)-NR₅R₆, -SH, -S(O)_n-R₇, -S(O)_mN(R₃)-R₇, -S(O)_mNR₅R₆, -CN, -CHO, -(C₁-C₆)alquil-R₄ y -(C₁-C₆)alquil-NR₅R₆, en donde cada arilo, heterocíclico o heteroarilo puede, además, opcionalmente sustituirse con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, -CF₃, -OCF₃, -OR₇, -O-(C₁-C₆)alquilo-R₈, -NO₂, -C(O)-(C₁-C₆)alquilo, -C(O)CH₂R₄, -NR₅R₆, -CO₂H, -CO₂R₇, -C(O)NR₅R₆, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -SH, -S(O)_n-R₇, -S(O)_mN(R₃)-R₇, -CN, -CHO, -(C₁-C₆)alquil-OR₇, -(C₁-C₆)alquil-halógeno y -(C₁-C₆)alquilo-NR₅R₆; o cualesquiera dos sustituyentes de R_a, R_b, y R_c pueden formar un anillo monocíclico parcialmente saturado o insaturado, que puede contener 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de O, S(O)_n o N;

W es -(CH₂)_l, -(CH₂)_mCO o -(CH₂)_mS(O)_m;

R se selecciona de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, halógeno, -O(C₁-C₆)alquilo, -CF₃, -OCF₃ e hidroxilo;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, -(C₁-C₃)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo y -(C₃-C₆)cicloalquilo o R₁ y R₂ junto con el carbono al cual ellos están unidos, forma un -(C₃-C₆)anillo de cicloalquilo en forma espiro;

R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, -(C₁-C₃)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo y -(C₁-C₃)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, glucuronato;

R_4 se selecciona independientemente de hidroxilo, -SH, -OR₇, -NR₅R₆, -S(O)_n-R₇, -S(O)_n-(C₁-C₆)alquil-CO₂(C₁-C₆)alquilo, -S(O)_n-(C₁-C₆)alquil-OH, -S(O)_n-(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -O-(C₁-C₆)alquil-CO₂(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₁-C₆)alquil-OH y -O-(C₁-C₆)alquil-CO₂H;

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -COR₇, -C(O)NR₅R₆, -S(O)_mR₇, -(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo y heteroarilo o R_5 y R_6 se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclo de 3 a 8 miembros, monocíclico o de 8 a 12 miembros bicíclico, en donde dichos anillos mono y bicíclicos contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo que se seleccionan de O, S(O)_n o N y el dicho anillo se sustituye opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R_8 ;

R_7 se selecciona independientemente de -(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R_8 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -CHO, -NO₂, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(O)CH₂R₄, -OR₇, -SH, -S(O)_n-R₇, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -COR₇, -CO₂R₇, -C(O)NR₅R₆, -S(O)_mN(R₃)-R₇ y -NR₅R₆, en donde el dicho (C₁-C₆)alquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo puede, además, sustituirse con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R_9 .

R_9 se selecciona independientemente de R_7 , halógeno, hidroxilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, -NO₂, -SH, -OR₇, -O(C₁-C₆)alquil-R₄, -OC(O)-R₇, -O(C₁-C₆)alquil-CO₂R₇, -O(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -O(C₁-C₆)alquil-C(O)-NR₅R₆, -OS(O)_m-R₇, -CO₂R₇, -CO₂H, -C(O)-R₇, -C(O)-NR₅R₆, -S(O)_n-R₇, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-R₄, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-C(O)NR₅R₆, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-CO₂R₇, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -NR₅R₆, -S(O)_m-NR₅R₆, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)C(O)N(R₃)-R₇, -N(R₃)C(S)N(R₃)-R₇, -N(R₃)C(O)(C₁-C₆)alquil-arilo, -N(R₃)S(O)_m-R₇, OSO₃H y O-glucuronato;

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

t es 2 o 3.

En otra modalidad, la presente invención se aplica a un compuesto como lo de más arriba, sin embargo, incluye solo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente descripción en los Esquemas 1 a 3.

La presente descripción también proporciona intermedios sintéticos que son útiles para preparar los compuestos de fórmula (I) y el proceso para preparar tales intermedios.

En otra modalidad, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), opcionalmente mezclado con un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción también se refiere a un método para tratar enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, incluido un ser humano, que lo necesite.

La presente descripción también se refiere a un método para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, incluido un ser humano, que lo necesite.

Otra modalidad de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias.

Otra modalidad de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma.

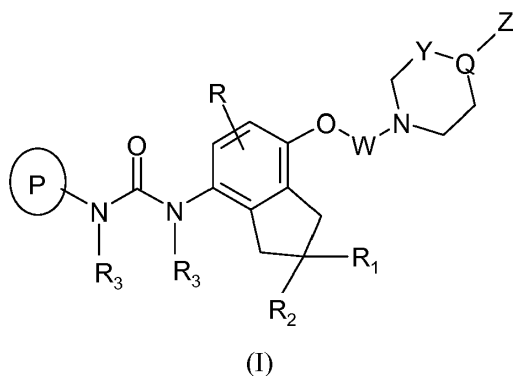
Figuras

Figura 1: Efecto del tratamiento del compuesto no 43 sobre los parámetros de la función pulmonar; 1. Capacidad funcional residual (Fig. 1a), 2. Volumen residual de los pulmones (Fig. 1b).

Figura 2: Efecto del tratamiento del compuesto no 43 sobre los parámetros de la función pulmonar; 1. Capacidad inspiratoria (IC) con relación a la capacidad pulmonar total (TLC) (Fig. 2a) y 2. Relación entre el volumen residual (RV) y la capacidad pulmonar total (TLC) (Fig. 2b).

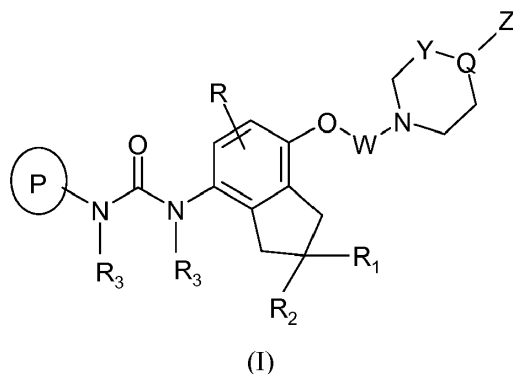
Descripción detallada de la invención:

En una modalidad, la presente invención proporciona los compuestos novedosos de la Fórmula (I),



sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, atropisómeros, conformadores, tautómeros, polimorfos, hidratos y solvatos, en donde R, R₁, R₂, R₃, P, W, Q, Y Y Z, son como se han definido anteriormente.

En una modalidad que se prefiere, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula (I),



sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, atropisómeros, conformadores, tautómeros, polimorfos, hidratos y solvatos;

en donde,

Y es C=O o C(Z');

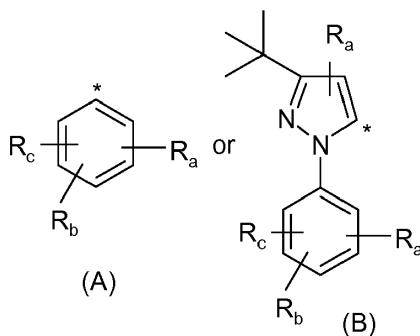
Q es C o N; cuando Y es C=O entonces Q es N;

Cuando Y es C=O, Z se selecciona de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₃)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, -(C₁-C₆)alquil-arilo, -(C₁-C₆)alquil-C(O)NR₅R₆, S(O)_m-R₇ y arilo;

o cuando Y es C(Z'), Z y Z' juntos forman un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de S(O)_n o N y el dicho anillo opcionalmente se sustituye por 1-2 sustituyentes

que se seleccionan independientemente de R₈;

P es un anillo cíclico, que se selecciona de



Donde * indica el punto de unión del nitrógeno;

R_a, R_b, y R_c se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, hidroxilo, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -N(R₃)COR₇ y -OR₇;

W es -(CH₂)_i o -(CH₂)_mCO;

R es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidroxilo;

R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno y glucuronato;

R₄ se selecciona de hidroxilo y -NR₅R₆;

R₅ y R₆ se selecciona independientemente de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo y -COR₇ o

R₅ y R₆ se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo monocíclico heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde el dicho anillo monocíclico contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo que se seleccionan de O o N;

R₇ se selecciona a partir de -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH y ramificado-(C₃-C₆)alquilo;

R₈ se selecciona independientemente de hidrógeno, -(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -CF₃, -CO₂R₇ y -NR₅R₆, en donde el dicho arilo o heteroarilo puede, además, sustituirse con 1-3 sustituyentes que se seleccionan de R₉.

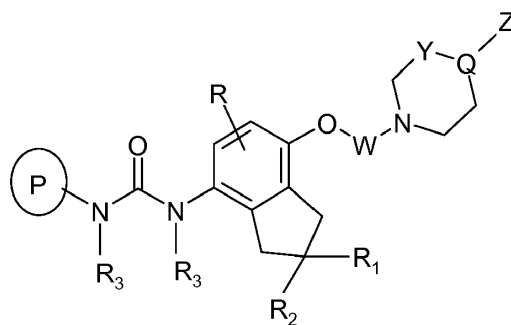
R₉ se selecciona independientemente de halógeno, R₇, hidroxilo, -OR₇, -O(C₁-C₆)alquil-R₄, -S(O)_n-R₇, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-R₄, -(C₁-C₆)alquil-OH y O-glucuronato;

m es 1 o 2;

n es 0;

t es 2 o 3.

En la modalidad más que más se prefiere, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula (I),



(I)

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, atropisómeros, conformadores, tautómeros, polimorfos, hidratos y solvatos;

en donde Q=N y R, R₁, R₂, R₃, P, W, Y y Z, son como se definió anteriormente,

Una familia de compuestos específicos de particular interés dentro de la fórmula (I) anterior consiste en un compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como sigue:

Compuesto Núm.	Nombre químico
1	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
2	1-[3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
3	1-[3-terc-butil-1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
4	1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
5	1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
6	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
7	1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(2-metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
8	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
9	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea

	Compuesto Núm.	Nombre químico
5	10	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-(2-{3-[2-(metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	11	1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(2-{[2-(morfolin-4-il)etil]sulfanil}fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
10	12	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	13	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-(2-{3-[2-(metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
15	14	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	15	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
20	16	1-{7-[2-(4-benzil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il}-3-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]urea
	17	1-[3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
25	18	1-[3-terc-butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	19	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-{2-(3-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea
30	20	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-{[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	21	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopentilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
35	22	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclobutilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	23	1-[3-terc-butil-1-(4-etilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
40	24	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-(2-{3-[2-(metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	25	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
45	26	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	27	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-propoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
50	28	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{3-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	29	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
55	30	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-(2-{3-[2-(2-hidroxietoxi)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	31	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
60	32	1-(7-{2-[3-(2-butoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]urea
	33	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-(2-{3-[2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
65		

Compuesto Núm.	Nombre químico
5	34 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
10	35 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-(2-{3-[2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
15	36 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
20	37 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2,4-dihidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
25	38 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
30	39 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
35	40 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[3-(2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
40	41 N-(5-terc-butil-3-[[7-(3-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
45	42 N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-([7-(2-[3-[2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)fenil]metanosulfonamida
50	43 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida
55	44 N-[5-terc-butil-3-([7-(2-[4-butil-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil]metanosulfonamida
60	45 N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-([7-(2-[3-[2-(metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)fenil]etanosulfonamida
65	46 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[3-(3-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
	47 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[3-[4-(2-hidroxietil)sulfanil]fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
	48 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
	49 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[3-(2,4-dihidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida
	50 N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-([7-(2-[3-[2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)fenil]etanosulfonamida
	51 N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida
	52 N-[5-([7-([3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]acetamida
	53 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	54 etil 6-([7-([3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]acetil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato
	55 N-[5-([7-([3-terc-butil-1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]acetamida
	56 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	57 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-{2-oxo-2-(3-fenil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	58 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea

	Compuesto Núm.	Nombre químico
5	59	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-{7-[2-(3-oxo-4-propilpiperazin-1-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il}urea
	60	1-[3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
10	61	1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	62	1-[3-terc-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
15	63	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2,4-dihidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	64	N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida
20	65	1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-{7-[2-(3-ciclohexil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il}urea
	66	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
25	67	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(naftalen-1-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	68	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-{7-[2-(3-ciclohexil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il}urea
30	69	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	70	1-[3-terc-butil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
35	71	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea metanosulfonato (1:1)
	72	N-{5-terc-butil-3-[(7-{2-(3-ciclohexil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino}-2-metoxifenil}metanosulfonamida
40	73	N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-metoxifenil}metanosulfonamida
	74	N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[(7-{2-[3-(naftalen-1-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)fenil}metanosulfonamida
45	75	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(etilsulfonil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
	76	ácido 2-[7-(2-[(7-{3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi)etil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]-4-clorofenil hexopiranosidurónico
50	77	N-{[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil}-N-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)hexopiranuronosilamina
	78	N-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-N-[(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]hexopiranuronosilamina
55	79	2-{4-[2-[(7-{3-terc-butil-2-metoxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi)etil]-2-oxopiperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida
	80	2-[4-(2-[(7-{3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi)etil]-2-oxopiperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida
60	81	N-{5-terc-butil-3-[(7-{2-(4-ciclopropil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino}-2-metoxifenil}metanosulfonamida
65	82	N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-hidroxifenil}etanosulfonamida

Compuesto Núm.	Nombre químico
83	N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)etenosulfonamida
84	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-(2-[3-(2-(hidroximetil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea
85	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]propoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
86	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-[2-[3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea
87	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-[2-[3-(2-etilfenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea
88	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-[2-[3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea
89	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-[2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea metanosulfonato
90	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-[2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea hidrocloreto

Definiciones:

Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se usan en toda esta especificación, a menos que se limiten en ejemplos específicos:

El término "compuesto" que se emplea en la presente descripción se refiere a cualquier compuesto abarcado por la fórmula genérica que se describe en la presente descripción. Los compuestos que se describen en la presente descripción pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como isómeros, estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, isómeros E y Z, y pueden poseer átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas que se describen en la presente descripción abarcan todos los posibles estereoisómeros que incluyen la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura) y las mezclas estereoisoméricas (racematos). El compuesto que se describe en la presente descripción puede existir como un isómero conformacional, tales como en forma de silla o barco. El compuesto que se describe en la presente descripción también puede existir como atropisómero. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas que se describen en la presente descripción abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos. Los compuestos que se describen también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, los compuestos pueden estar hidratados o solvatados. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. Generalmente, todas las formas físicas son equivalentes para los usos que se contemplan en la presente descripción y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

El uso de los términos "un", "una" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe interpretar que abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente descripción o que el contexto se contradiga evidentemente.

La nomenclatura de los compuestos de la presente invención como se indica en la presente descripción es de acuerdo con el Programa de nombres de ACD/Lab (Versión 12.0).

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido subérico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido

- glucónico, ácido glucurónico, ácido galactunórico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion metálico alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.
- 5 También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, (ver, por ejemplo, Berge, S.M., y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Alternativamente, los compuestos de la presente invención también pueden formar co-cristal con los ácidos, bases o iones mencionados, que se incluyen dentro del alcance de la sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 Como se usa en la presente descripción, el término "polimorfo" se aplica a compuestos que tienen la misma fórmula química, el mismo tipo de sal y la misma forma de hidrato/solvato, pero que tienen diferentes propiedades cristalográficas.
- Como se usa en la presente descripción, el término "hidrato" se aplica a un compuesto que tiene varias moléculas de agua unidas al compuesto.
- 15 Como se usa en la presente descripción, el término "solvato" se aplica a un compuesto que tiene varias moléculas de disolvente unidas al compuesto.
- La presente descripción también abarca compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos que se describen en la presente descripción son aquellos compuestos que fácilmente experimentan cambios químicos en condiciones fisiológicas (*in vivo*) para proporcionar los compuestos de la invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*, por ejemplo, reservorio de un parche transdérmico con una enzima o un reactivo adecuado. Los profármacos son, en algunas situaciones, más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por vía oral, mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener una mejor solubilidad en la composición farmacéutica con respecto al fármaco original. Los ésteres, derivados de peptidilo y similares de los compuestos son los ejemplos de profármacos de la presente invención. *El éster hidrolizable (o escindible)* *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original.
- 20 El término "sustituido", como se usa en la presente descripción, incluye mono- y poli-sustitución por un sustituyente nombrado en la medida en que dicha sustitución única y múltiple (incluida la sustitución múltiple en el mismo sitio) esté químicamente permitida y eso significa que cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, cuando un sustituyente es ceto, entonces los dos hidrógenos en el átomo se reemplazan. Todos los sustituyentes (R, R₁, R₂...) y sus sustituyentes adicionales que se describen en la presente descripción pueden unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la formación de un compuesto estable.
- 30 Como se usa en la presente descripción, un sustituyente "halógeno" es un radical halógeno monovalente elegido entre cloro, bromo, yodo y flúor.
- El término "(C₁-C₃)alquilo" o "(C₁-C₆)alquilo" usado solo o en unión con otro grupo se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene de 1 a 3 o de 1 a 6 átomos de carbono respectivamente y eso es sin sustituir o sustituido.
- 45 Dicho "(C₁-C₃)alquilo" o "(C₁-C₆)alquilo" es una cadena lineal, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y puede contener uno o dos enlaces dobles o triples. El dicho "(C₁-C₃)alquilo" o (C₁-C₆)alquilo puede también contener un anillo de (C₃-C₆)cicloalquilo de forma espiral.
- El término "ramificado(C₃-C₆)alquilo" como se usa en la presente descripción se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido. Dicho alquilo incluye cadena ramificada, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y puede contener adecuadamente uno o dos enlaces dobles o triples.
- 50 El término "(C₃-C₆) cicloalquilo" que se usa solo o en unión con otro grupo se refiere a un sistema de anillo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y que puede estar sin sustituir o sustituido. El dicho "(C₃-C₆)cicloalquilo" significa un sistema de anillo cíclico que contiene solo átomos de carbono en el esqueleto del sistema, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. El cicloalquilo puede tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático.
- 55 El término "arilo" se refiere a un grupo aromático, por ejemplo, que es un sistema de anillo de carbono monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 miembros. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, e indanilo. Preferentemente, el arilo es fenilo, indanilo o naftilo.
- El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que tiene de 5 a 14 miembros, que tiene al menos un heteroátomo. El término "heteroátomo" como se usa en la presente descripción incluye O, N, S(O)_n, en donde n es como se definió anteriormente. En un sistema de anillo bicíclico, un anillo
- 60
- 65

puede fusionarse a través de un heteroátomo puente. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furanilo(furilo), tiofenilo(tienilo), pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo(piridilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo(benzotienilo), indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo naftiridinilo. Preferentemente, heteroarilo es piridinilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazinilo o benzofuranilo.

El término "heterocíclico" o "anillo heterociclo" se refiere a un grupo cíclico total o parcialmente saturado, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 14 miembros, que tiene al menos un heteroátomo. El término "heteroátomo", como se usa en la presente descripción, incluye O, N, S(O)_n en donde n es como se definió anteriormente. En el sistema heterocíclico bicíclico, al menos un anillo no es aromático y los anillos también pueden unirse entre sí de forma espiro. Los grupos heterociclo incluyen, pero no se limitan a, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, triazolidinilo, oxadiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, piperazinilo, piperzinona, tetrahidropiranilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinanilo, azepanilo, diazepanilo, diazepinilo, oxepanilo, dioxepanilo, oxazepanilo, oxazepinilo, indolinilo, benzomorfolinilo, ntetrahidroquinolilo o tetrahidroquinolilo. Preferentemente, heterocíclico es piperazinilo, piperzinona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

Como se usa en la presente descripción, "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Como se usa en la presente descripción, "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura entre 20 ° C y 30 ° C.

Como se usa en la presente descripción, el término "mamífero" significa un ser humano o un animal tal como monos, primates, perros, gatos, caballos, vacas, etc.

Los términos "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno como se usa en la presente descripción para indicar la administración de un compuesto a un mamífero que lo necesite. El compuesto puede administrarse para proporcionar de este modo un efecto profiláctico en términos de prevenir o retrasar completa o parcialmente la aparición de una enfermedad o trastorno o signo o síntoma de la misma; y/o el compuesto puede administrarse, para proporcionar así una cura parcial o completa para una enfermedad o trastorno y/o efecto adverso atribuible al trastorno.

La frase "una cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la forma de administración, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del paciente a tratar.

A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones adjuntas, debe entenderse que las palabras "comprenden" "tiene" e "incluyen" y variaciones tales como "comprende", "que comprende", "que tiene", "que incluye", "incluyendo" deben interpretarse de manera inclusiva, a menos que el contexto requiera lo contrario. Es decir, el uso de estas palabras puede implicar la inclusión de un elemento o elementos no mencionados específicamente.

También se incluyen dentro del alcance de la descripción los metabolitos de los compuestos de fórmula (I), es decir, los compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen los siguientes compuestos-

Compuesto Núm.	Nombre químico
91	N-(5-terc-butil-3-[[4-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-1H-inden-7-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida
92	N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida
93	N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida
94	N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)-2-hidroxietanosulfonamida
95	N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida
96	N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etanosulfonamida

Compuesto Núm.	Nombre químico
97	N-(5-terc-butil-3-[[7-(2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil)etenosulfonamida
98	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
99	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
100	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
101	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
102	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(4-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-1-hidroxi-1H-inden-7-il)urea
103	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]urea
104	1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-[7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-1-(hidroximetil)-1H-inden-4-il]urea
105	1-{3-terc-butil-1-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
106	1-{3-terc-butil-1-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-1H-inden-4-il)urea
107	1-{3-terc-butil-1-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-(4-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-1H-inden-7-il)urea

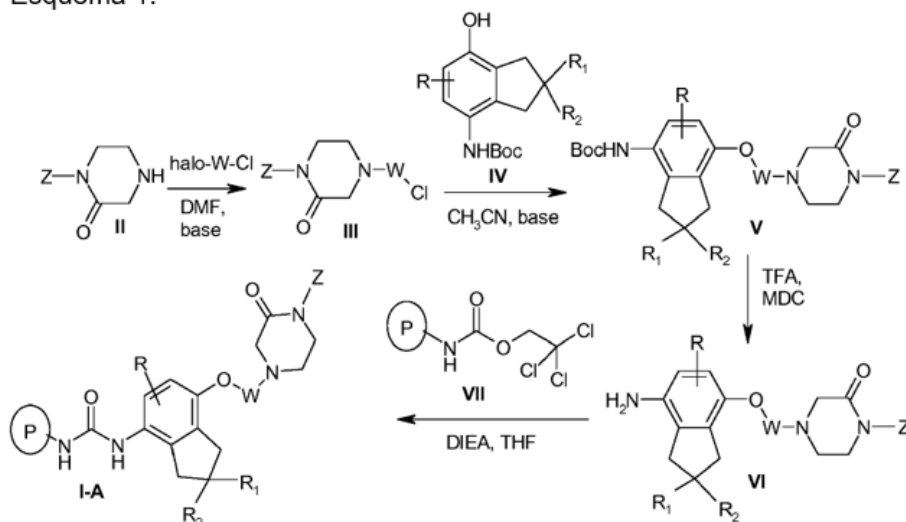
En otra modalidad, la presente invención proporciona el proceso para preparar los compuestos de Fórmula (I).

Los siguientes esquemas de reacción se dan para describir la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse como se describe en los esquemas a continuación.

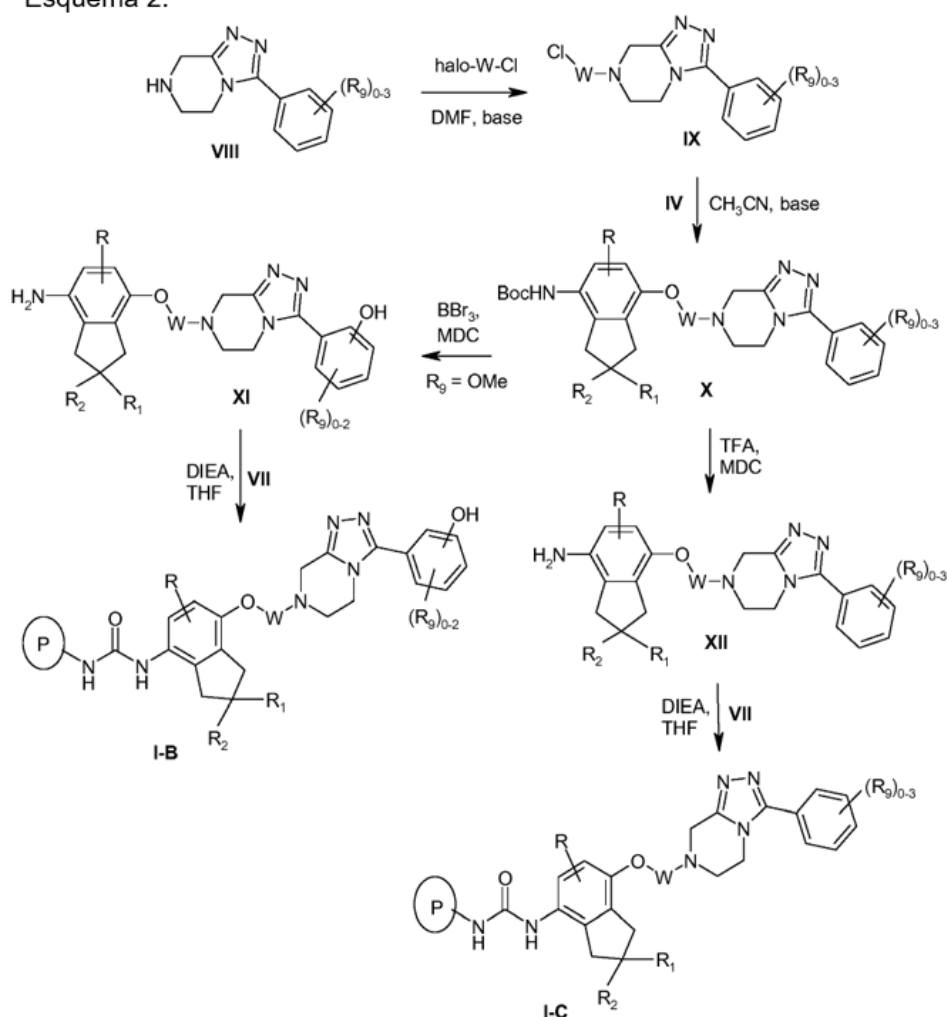
Las modalidades ilustrativas de compuestos de fórmula I incluyen compuestos de fórmula I-A, fórmula I-B, fórmula I-C y fórmula I-D. En los cuales los sustituyentes son los que se definen en relación con la fórmula general I y los esquemas 1-3.

Esquema 1:



Síntesis de los compuestos de fórmula **I-A**, donde los sustituyentes de la fórmula general (I) tales como R_3 es hidrógeno, Y es C=O y Q es N, se muestra en el esquema 1. Otras sustituciones de la fórmula (I) tales como R, R_1 , R_2 , Z, P y W son las mismas que se definieron anteriormente. El compuesto de la fórmula **I-A** puede prepararse mediante la reacción de un carbamato apropiado de la fórmula **VII** y una amina de la fórmula **VI** en presencia de una amina adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA) en solvente aprótico tales como acetato de isopropilo, acetato de etilo, o THF a temperatura ambiente hasta reflujo. El compuesto de la fórmula **VI** puede prepararse mediante la desprotección Boc del compuesto de la fórmula **V** mediante el uso de ácidos fuertes tales como el ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente adecuado tal como dicloruro de metileno o (MDC) a 0°C hasta temperatura ambiente. El compuesto de la fórmula **V** se prepara mediante la reacción del compuesto de hidroxiindano de la fórmula **IV** con un compuesto adecuado de cloro de la fórmula **III**. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio (K_2CO_3) y un solvente tal como acetonitrilo (CH_3CN), THF, DMF o Dioxano a temperatura hasta 80 °C. El compuesto de la fórmula **III** se prepara mediante la N-alquilación del compuesto de fórmula **II** con los haluros adecuados. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 y un solvente tal como dimetil formamida (DMF) a 0°C hasta temperatura ambiente.

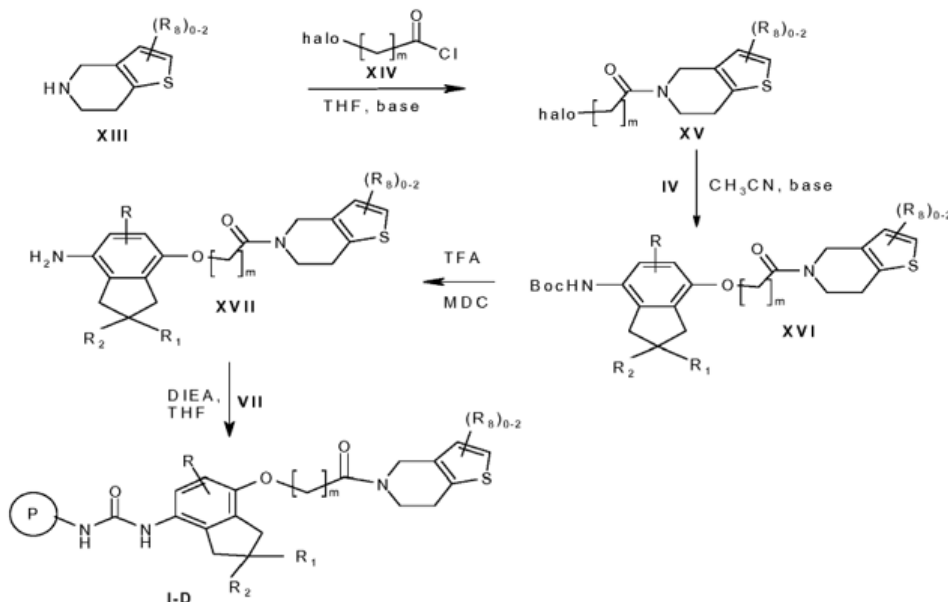
Esquema 2:



La síntesis de varios compuestos de la fórmula **I-B** y **I-C** se muestra en el esquema 2, en donde los sustituyentes de la fórmula general (I) se definen tales como R_3 es fenilo, R_3 es hidrógeno, Q es N, Y es C(Z') y Z y Z' forman un anillo heteroarilo. Otras sustituciones de la fórmula (I) tales como R, R_1 , R_2 , P, R_9 W son las mismas que se definieron anteriormente. El compuesto de la fórmula **XI** o **XII** se hace reaccionar, separadamente, con un carbamato apropiado **VII** para obtener el compuesto de la fórmula **I-B** y **I-C**, respectivamente, mediante el uso de una condición similar a la que se describió para los compuestos de la fórmula **I-A** como se muestra en el esquema 1. El compuesto de la fórmula **X**, donde una de las R_9 es OMe, se demetila para obtener el compuesto de la fórmula **XI**. Esta reacción se lleva a cabo mediante el uso de tribromuro de boro (BBr_3) en un disolvente adecuado, tal como MDC, a 0 ° C hasta temperatura ambiente. En este caso, la desprotección de Boc también se produce *in situ*. La desprotección de Boc de la fórmula **X** se lleva a cabo en ácido trifluoroacético en solvente MDC para obtener el compuesto de la fórmula **XII**. Los compuestos de fórmula **X** se sintetizan a partir de compuestos de fórmula **IX** mediante el uso de una condición similar a la que se describió para los compuestos de la fórmula **V** como se muestra en el esquema 1. De manera similar, los compuestos de fórmula **IX** se

obtienen a partir de compuestos de fórmula **VIII** mediante el uso de un procedimiento similar al que se describió para los compuestos de fórmula **III** como se delineó en el esquema 1. El grupo OH de la fórmula **I-B** puede además derivatizarse mediante el uso de métodos convencionales conocidos para una persona experta en la técnica.

Esquema 3:



Los compuestos de fórmula **I-D**, en donde los sustituyentes de la fórmula general (I) se definen tales como R_3 es hidrógeno, Q es C, W es $-(CH_2)_mCO$, Y es $C(Z')$ y Z y Z' forman un anillo heteroarilo, se sintetizan como se muestra en el esquema 3. Otras sustituciones de la fórmula (I) tales como R, R_1 , R_2 , P, m y R_8 son las mismas que se definieron anteriormente. El compuesto de la fórmula **XVII** se hace reaccionar con un carbamato apropiado **VII** para obtener el compuesto de fórmula **I-D** mediante el uso de una condición similar a la que se describió para los compuestos de fórmula **I-A** como se muestra en el esquema 1. La desprotección Boc de los compuestos de fórmula **XVI** se lleva a cabo para obtener compuestos de fórmula **XVII** mediante el uso de una condición similar a la que se describió para los compuestos de fórmula **VI**. Los compuestos de fórmula **XVI** se sintetizan a partir de la reacción de compuestos de fórmula **XV** y compuestos de fórmula **IV** mediante el uso de una condición similar a la que se describió para los compuestos de fórmula **V** como se muestra en esquema 1. Los compuestos de fórmula **XV** se sintetizan a partir de la reacción de compuestos de fórmula **XIII** y compuestos de fórmula **XIV**. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un solvente adecuado tal como THF, dioxano y MDC.

Los compuestos de fórmula **II**, **VIII** y **XIII** están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante el uso de métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los compuestos de fórmula **VIII** se sintetizan a partir de material de partida mediante el uso de un procedimiento similar al que se describe en Modern Drug Synthesis, Editado por Jie Jack Li y Douglas S. Johnson, 2010, pp 131, Publicado por John Wiley & Sons. Algunos compuestos de fórmula **XIII** se sintetizan mediante el uso del procedimiento que se describe en Indian Journal of Chemistry, 47B(1), 97-105 (2008), J. Heterocyclic Chem., 46, 975-979 (2009) y Chem Ber, 99, 94 (1966).

Los esquemas 1-3 que se dieron anteriormente en la presente descripción proporcionan el método general de preparación de los compuestos de la presente invención. Un experto reconocerá cómo introducir varios sustituyentes tales como R, R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , W, P, Q, Y, Z y Z' etc. en un material de partida modificado apropiadamente, que contiene los diversos sustituyentes. Como alternativa a los esquemas dados, un experto en la materia sintetizará fácilmente los compuestos de acuerdo con la presente invención mediante el uso de técnicas convencionales de síntesis orgánica a partir de material de partida adecuado que está disponible comercialmente o puede prepararse fácilmente.

Está dentro del ámbito de una persona experta en la técnica que las variaciones en el tiempo de reacción, la temperatura, los disolventes y/o los reactivos podrían aumentar los rendimientos.

En la presente descripción, algunos términos generales se utilizan con el significado conocido que se pretende, el cual se define en la presente descripción a continuación:

DMF	Dimetilformamida
BoC	terc-butoxicarbonilo
MDC	Dicloruro de metileno
THF	Tetrahidrofurano
DIEA	N,N -diisopropiletilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
ESMS	Espectrometría de Masa de Electroaspersión
ESI	Ionización de electroaspersión
APCI	Ionización química a presión atmosférica
μM	Micro Molar
NM	Nano Molar

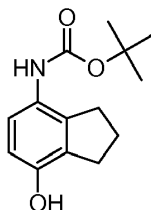
La masa de los compuestos que se preparan de acuerdo con la presente invención se mide mediante el uso de un espectrómetro de masas de cuadrupolo único (instrumento Water ZQ 2000) mediante el uso de la técnica de ionización APCI (Ionización química a presión atmosférica Probe) o Finnigan LXQ, técnica de instrumento térmico que utiliza ESI o APCI.

Los nuevos compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con el procedimiento de los esquemas como se describió anteriormente en la presente descripción, mediante el uso de materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los ejemplos no deben considerarse ni interpretarse como limitantes del alcance de la invención que se plantea.

Ejemplos para la preparación de Intermedios:

Ejemplo 1

Terc-butilo (7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 1)



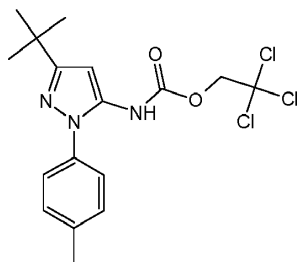
A una solución agitada de 7-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol (40 gm, 161 mmol) (preparado mediante el procedimiento como se describe en el documento núm. US 6203580) y trietilamina (26.71 ml, 192 mmol) en acetato de etilo (500 ml), se añadió di-terc-butilpirocarbonato (37 ml, 161 mmol) por un periodo de 1h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó en agua, se agitó y se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el sólido residual. El residuo se agitó en hexano (500 ml) durante 1h a temperatura ambiente. El sólido que apareció se filtró y se secó al vacío para obtener 38.0 g del compuesto del título en forma sólida.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8 7.19 (1H, d), 6.48 (1H, d), 6.11 (1H, s), 5.82 (1H, bs), 2.80 (4H, q), 2.03-2.10 (2H, m), 1.50 (9H, s).

ESMS: 250.08

Ejemplo 2

2,2,2-tricloroetil [3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 2)



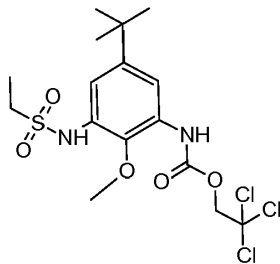
A una solución agitada de 3-*tert*-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-amina (80 gm, 349 mmol) (J. Med. Chem., 2002, 45, 2994-3008) y bicarbonato de sodio (80 gm, 952.38 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió 2,2,2-tricloroetil clorofornato (57 ml, 420 mmol) a 5-10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo mediante acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se suspendió en hexano (500 ml), se agitó a 0-5 °C y el sólido que se separó se filtró y se secó para obtener 102.0 gm del compuesto del título como un sólido.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.90 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.25 (2H, d), 6.26 (1H, s), 4.85 (2H, s), 2.33 (3H, s), 1.27 (9H, s).

ESMS: 403.90, 405.91

Ejemplo 3

2,2,2-tricloroetil{5-*tert*-butil-3-[(etilsulfonil)amino]-2-metoxifenil} carbamato (Intermedio 3)



Mediante el uso de un procedimiento similar al que se describió para 2,2,2-tricloroetil[3-*tert*-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 2) en el Ejemplo 2, el compuesto del título se sintetizó a partir de N-(3-amino-5-*tert*-butil-2-metoxifenil)etanosulfonamida (J. Med. Chem., 2007, 50, 4016-4026) y 2,2,2 - tricloroetil clorofornato.

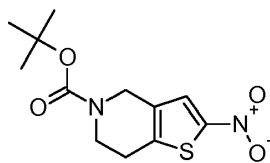
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.44 (1H, s), 9.11 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.18 (1H, d), 4.93 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.09-3.20 (2H, m), 1.28 (12H, m)

ESMS: 460.95

Mediante el uso de un procedimiento similar al que se describió para 2,2,2-tricloroetil[3-*tert*-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 2), 2,2,2-tricloroetil [3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 4), 2,2,2-tricloroetil[3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 5), 2,2,2-tricloroetil [3-*tert*-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 6) y 2,2,2-tricloroetil [3-*tert*-butil-1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 7) se sintetizaron a partir del correspondiente compuesto de aminopirazol.

Ejemplo 4

Tert-butil 2-nitro-6,7-dihidrotieno [3,2-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato (Intermedio 8)

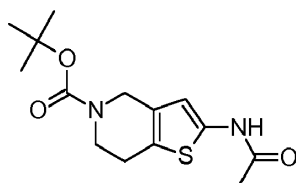


A una solución agitada de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridina (50 gm, 271.73 mmol) y trietilamina (86.57 ml, 600 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió di-*tert*-butil pirocarbonato (69 ml, 300 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato

de etilo, y se lavó con agua. La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener 52.0 gm del compuesto del título en forma sólida.

Ejemplo 5

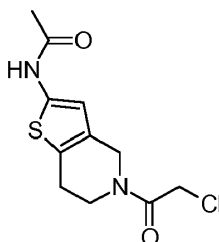
Terc-butil 2-(acetilamino)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato (Intermedio 9)



A una solución agitada de terc-butil 2-nitro-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato (Intermedio 8) (52 gm, 183.09 mmol) y anhídrido acético (52 ml, 520 mmol) en ácido acético (500 ml), se añadió polvo de hierro (52.08 gm, 930 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h y se inactivó en agua. La mezcla de reacción se basificó hasta pH 8-9 mediante una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener 45.0 gm del compuesto del título en forma sólida.

Ejemplo 6

N-[5-(cloroacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]acetamida (Intermedio 10)

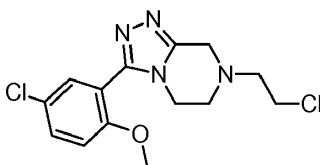


A una solución agitada de terc-butil 2-(acetilamino)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4 H)-carboxilato (Intermedio 9) (45 gm, 152.02 mmol) en diclorometano (500ml), se añadió ácido trifluoroacético (58.54 ml, 760 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 40 gm de sal de TFA de N-(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)acetamida. A una solución agitada del residuo que se obtuvo de N-(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)acetamida y trietilamina (65.8 ml, 456.08 mmol) en diclorometano (500 ml), se añadió cloruro de cloroacetilo (13.39 ml, 168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió agua al residuo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido que se obtuvo de esa manera se filtró y se secó al vacío para obtener 40.0 gm del compuesto del título en forma sólida.

ESMS: 273.33, 271.41

Ejemplo 7

7-(2-cloroetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazol [4,3-a]pirazina (Intermedio 11)



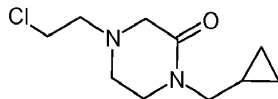
A una solución agitada de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina (88 gm, 333.33 mmol) y carbonato de potasio (138 gm, 1000 mmol) en dimetil formamida (700 ml), se añadió 1-bromo-2-cloroetano (138 ml, 1659 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con tolueno. La capa de tolueno se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se agitó en 50 ml d tolueno a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido que se obtuvo así se filtró y se secó al vacío para obtener 40.0 gm del compuesto del título en forma sólida.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58-7.61 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, d), 3.89 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.77-3.80 (4H, m), 2.91-2.94 (4H, m).

ESMS: 326.91, 328.86

Ejemplo 8

4-(2-cloroetil)-1-(ciclopropilmetil)piperazin-2-ona (Intermedio 12)



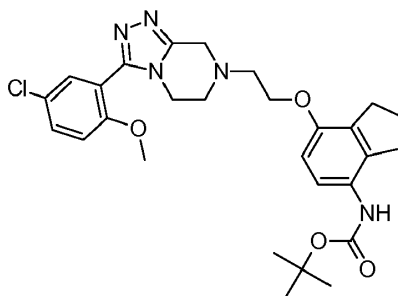
Mediante el uso de un procedimiento similar al que se describió para 7-(2-cloroetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina (Intermedio 11) en el ejemplo 7, se sintetizó el compuesto del título a partir de 1-(ciclopropilmetil)piperazin-2-ona y 1-bromo-2-cloro etano.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.63 (2H, t), 3.48 (2H, t), 3.00-3.32 (4H, m), 2.82-2.85 (4H, m), 0.89 (1H, m), 0.47-0.56 (2H, m), 0.25-0.31 (2H, m).

ESMS: 217.06, 219.08

Ejemplo 9

Terc-butil(7-{2-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il}carbamato (Intermedio 13)



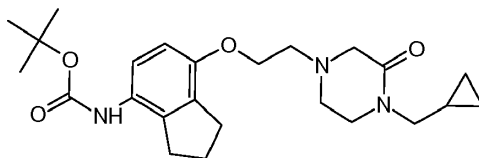
A una solución agitada de 7-(2-cloroetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetra hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Intermedio 11) (40 gm, 122.32 mmol) y terc-butil(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 1) (30.45 gm, 122.32 mmol) en acetonitrilo, se añadió carbonato de potasio (50.5 gm, 366 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 75-85 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con tolueno. La capa de tolueno se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se agitó en 50 ml de tolueno a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido que se obtuvo se filtró y se secó al vacío para obtener 40.0 gm del compuesto del título en forma sólida.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.23 (2H, d), 6.74 (1H, d), 4.16 (2H, t), 3.95 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.80 (2H, m), 2.97 (4H, m), 2.78 (4H, t), 1.96 (2H, m), 1.44 (9H, s).

ESMS: 540.05

Ejemplo 10

Terc-butil(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1 H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 14)



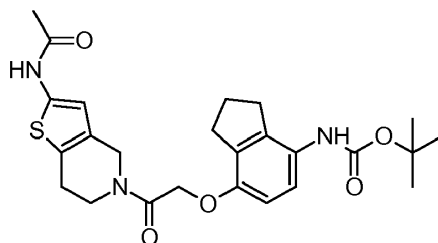
Mediante el uso de un procedimiento similar al que se describió para el terc-butil(7-{2-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden -4-il) carbamato (Intermedio 13) en el ejemplo 9, el compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(2-cloroetil)-1-(ciclo propilmetil)piperazin-2-ona (Intermedio 12) y terc-butil 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) carbamato (Intermedio 1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.07 (2H, t), 3.35-3.36 (2H, m, parcialmente unidos con el pico del agua), 3.16- 3.13 (4H, m), 2.74-2.79 (8H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.90-0.93 (1H, m), 0.37-0.45 (2H, m), 0.17-0.19 (2H, m).

ESMS: 430.09

Ejemplo 11

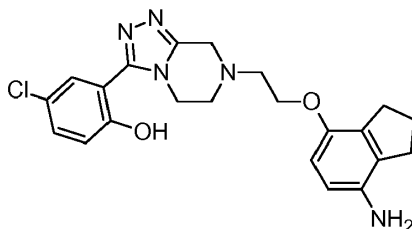
Terc-butil(7-{2-[2-(acetilamino)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il]-2-oxo etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 15)



Mediante el uso de un procedimiento similar al que se describió para el terc-butil(7-{2-[3-(5-cloro-2-metoxi fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 13) en el ejemplo 9, el compuesto del título se sintetizó a partir de N-[5-(cloroacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]acetamida (Intermedio 10) y terc-butil(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 1).

Ejemplo 12

7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxil}-2,3-dihidro-1H-inden-4-amina (Intermedio 16)



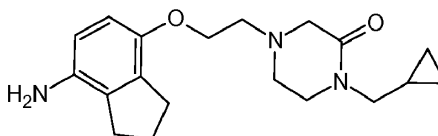
A una solución agitada de terc-butil(7-{2-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 13) (40 gm, 74.07 mmol), en diclorometano (400 ml), se añadió tribromuro de boro (35 ml, 370 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10-12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La capa de diclorometano se separó y se ajustó el pH de la capa acuosa a 8-9 mediante una solución acuosa de bicarbonato de sodio. El sólido que se obtuvo se filtró y se secó al vacío para obtener 25.0 gm del compuesto del título en forma sólida.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.91 (1H, s), 7.40-7.43 (2H, m), 7.03 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.35 (1H, d), 4.43 (2H, bs), 4.00-4.05 (4H, m), 3.94 (2H, s), 2.98 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.74 (2H, t), 2.63 (2H, t), 1.94-1.98 (2H, m).

ESMS: 426.00

Ejemplo 13

4-{2-[(7-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]etil}-1-(ciclopropilmetil)piperaz-in-2-ona (Intermedio 17)



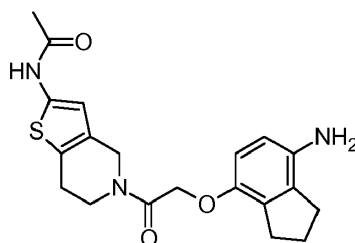
A una solución agitada de terc-butil(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 14) (58 gm, 135.19 mmol) en diclorometano (500 ml), se añadió ácido trifluoroacético (31.2 ml, 405 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se basificó a pH-8 con bicarbonato de sodio en agua. La capa de diclorometano se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío y además se agitó en di-isopropil éter. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para obtener 55.0 gm del compuesto del título en forma sólida.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.02 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.25 (2H, bs), 3.66 (2H, bs), 3.54 (2H, bs), 3.21-3.29 (6H, m), 2.81-2.87 (4H, m), 2.05 (2H, m), 0.95 (1H, m), 0.45 (2H, d), 0.22 (2H, bs).

ESMS: 330.12

Ejemplo 14

N-(5-[(7-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridin-2-il)acetamida (Intermedio 18)



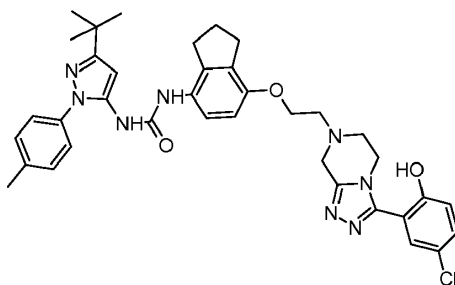
Mediante el uso de un procedimiento similar al que se describió para 4-{2-[(7-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]etil}-1-(ciclopropilmetil)piperaz-in-2-ona (Intermedio 17), el compuesto del título se sintetizó a partir de terc-butil(7-{2-[2-(acetilamino)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato (Intermedio 15) y ácido trifluoroacético.

Otros compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de manera análoga mediante el uso de esquemas sintéticos como se describió anteriormente:

Ejemplos para la preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención:

Ejemplo 15

1-[3-terc-butil-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxi fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea (Compuesto Núm. 38)



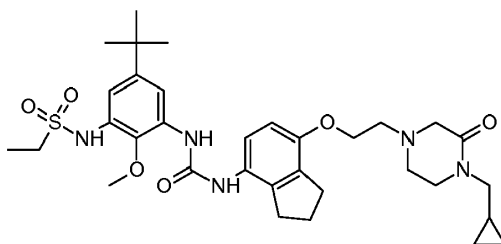
A una solución agitada de 7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxi fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-amina (Intermedio 16) (25 gm, 58.82 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (31.50 ml, 176 mmol) en acetato de etilo (250 ml), se añadió 2,2,2-tricloro etil[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 2) (28.28 gm, 70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 8-12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido separado se filtró, se lavó con di-isopropil éter (500 ml), se secó al vacío y se cristalizó mediante Etanol para obtener 22.0 gm del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.91 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.38-7.43 (4H, m), 7.33 (2H, d), 7.03 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.15 (2H, bs), 4.01 (2H, bs), 3.96 (2H, s), 2.98-3.00 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, t), 1.26 (9H, s)

ESMS: 681.28 (M⁺)

Ejemplo 16

N-(5-terc-butil-3-[[7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoyl]amino]-2-metoxifenil)etanosulfonamida (Compuesto Núm. 43)



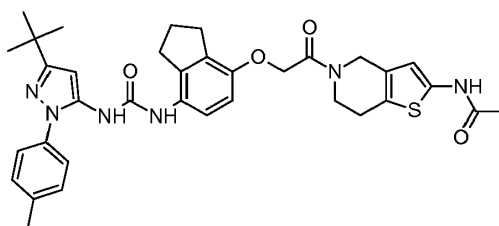
A una solución agitada de 4-{2-[(7-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]etil}-1-(ciclo propilmetil)piperazin-2-ona (Intermedio 17) (55 gm, 129.13 mmol) y N,N-diisopropietilamina (70.33 ml, 545 mmol) en isopropil acetato (300 ml), se añadió 2,2,2-tricloroetil[5-terc-butil-3-[(etilsulfonil)amino]-2-metoxifenil]carbamato (Intermedio 3) (74.46 gm, 161.25 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 8-12 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido separado se filtró, se lavó con di-isopropil éter (500 ml), se secó al vacío y se cristalizó con etanol para obtener 50.0 gm del compuesto del título en forma de sólido blanco. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.05 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.61 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.08 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.33 (2H, parcialmente unido con señal de agua), 3.10-3.17 (6H, m), 2.74-2.84 (8H, m), 2.02 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.23 (9H, s), 0.94 (1H, m), 0.41-0.46 (2H, m), 0.19 (2H, m).

ESMS: 642.10 (M+1)

Ejemplo 17

N-[5-({[7-({[3-*tert*-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi}acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il]acetamida (Compuesto Núm. 52)



A una solución agitada de N-(5-([7-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi)acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il]acetamida (Intermedio 18) (25 gm, 64.93 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (33.09 ml, 195 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml), se añadió 2,2,2-tricloroetil[3-*tert*-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (Intermedio 2) (31.51 gm, 78 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 8-12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo mediante acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El concentrado se agitó con di-isopropil éter (500 ml), se filtró, se secó al vacío y se cristalizó con etanol para obtener 20.0 gm del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.03 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.38 (2H, d), 7.33 (2H, d), 6.64 (1H, t), 6.37 (1H, s), 6.32 (1H, s), 4.83 (2H, d), 4.43-4.50 (2H, d), 3.73 (2H, m), 2.65-2.82 (6H, m), 2.37 (3H, s), 1.88-1.91 (5H, m), 1.26 (9H, s).

ESMS: 641.57 (M+1), 639.59 (M-1)

Los siguientes compuestos representativos de la presente invención se prepararon de manera análoga mediante el uso de esquemas sintéticos como se describió anteriormente:

Tabla-1:

Comp. No.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MASA
1	NMR (CDCl ₃) δ 7.26-7.30 (2H, m), 7.16 (2H, d), 6.85-6.93 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.98-5.08 (2H, m), 4.74 (2H, s), 3.94-4.19 (4H, m), 2.81 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.98-2.00 (2H, m), 1.32 (9H, s)	635.59 (M-1)
2	NMR (CDCl ₃) δ 7.43 (2H, d), 7.29-7.36 (3H, m), 6.63 (1H, m), 6.48 (1H, m), 6.33 (2H, s), 5.04-5.12 (2H, m), 4.77 (2H, s), 4.08-4.14 (4H, m), 2.85 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.34 (9H, s), 1.31 (9H, s)	679.64 (M+1)
3	NMR (CDCl ₃) δ 8.34 (1H, s), 7.92 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.47 (2H, d), 7.31 (2H, d), 6.66 (1H, m), 6.46 (1H, s), 5.15 (1H, s), 5.04 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.24 (1H, s), 4.10-4.13 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.76 (2H, m), 2.58 (5H, m), 2.07 (2H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.42-1.48 (3H, m), 1.32 (9H, s)	705.61 (M+1)
4	NMR (CDCl ₃) δ 7.36-7.42 (4H, m), 7.30 (1H, d), 7.24 (1H, m), 6.58-6.62 (3H, m), 6.35 (1H, s), 5.02-5.09 (2H, m), 4.75 (2H, s), 4.13-4.20 (2H, m), 4.06 (2H, m), 2.83 (2H, t), 2.60 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.34 (9H, s)	623.65 (M+1), 621.67 (M-1)
5	δ 8.55 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.41-7.47 (3H, m), 7.21 (1H, d), 7.10 (1H, t), 6.69 (1H, d), 6.34 (1H, s), 4.85-5.00 (4H, m), 3.77-3.90 (7H, m), 2.82 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.01 (2H, m), 1.27 (9H, s)	661.56 (M+1)
6	δ 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.34-7.38 (4H, m), 6.71 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.45-4.70 (2H, m), 4.06 (2H, bs), 3.49 (2H, bs), 3.32 (2H, m, merged with water peak), 3.12 (2H, s), 2.75 (6H, bs), 2.37 (3H, s), 1.99 (2H, bs), 1.26 (9H, s), 1.03 (2H, d)	574.36 (M ⁺)

ES 2 731 429 T3

Comp. No.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MASA
7	δ 8.55 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.68-7.70 (1H, m), 7.52-7.56 (5H, m), 7.40-7.47 (3H, m), 7.31 (1H, m), 6.67 (1H, d), 6.34 (1H, s), 5.02-4.87 (3H, m), 3.90 (3H, bs), 2.81 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.00 (2H, t), 1.27 (9H, s), 1.23 (2H, m)	675(M-1), 677.08(M +1)
8	δ 10.53 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.41 (2H, d), 7.28 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.07-7.12 (2H, m), 6.69 (1H, d), 6.28 (1H, s), 4.96-5.00 (2H, d), 4.85-4.92 (2H, m), 3.87-3.90 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, m), 2.82 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.01 (2H, t), 1.25 (9H, s)	709.17(M-1), 711 (M+1)
9	δ 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.54-7.56 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.08 (1H, d), 6.67 (1H, d), 6.28 (1H, s), 4.87-5.01 (4H, m), 3.75-3.90 (4H, s), 2.81 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.00 (2H, t), 1.25 (9H, s)	725.17 (M-1)
10	δ 8.49 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.54-7.56 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.32-7.39 (6H, m), 6.67 (1H,d), 6.32 (1H, s), 4.87-5.01 (4H, m), 3.75-3.90 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, t), 1.26 (9H, s)	691.25 (M+1)
11	δ 8.55 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.52-7.44 (10H, m), 6.68 (1H, m), 6.34 (1H, s), 4.88-5.02 (4H, m), 3.76-3.90 (4H, m), 3.51 (6H, bs), 3.05 (2H, m), 2.81 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.33 (4H, bs), 2.00 (2H, t), 1.27 (9H, s)	774(M-1), 776.42(M +1)
12	δ 8.50 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.32 (2H, d), 6.71 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.33-3.35 (2H, m), 3.13-3.16 (4H, m), 2.72-2.79 (8H, m), 2.36 (3H,s), 1.97-2.03 (2H, m), 1.27 (9H, s), 0.93 (1H, m), 0.43 (2H, d), 0.18 (2H, d)	585.48 (M+1)
13	δ 8.50 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.50-7.57 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.38-7.40 (3H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 6.75 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.15 (2H, t), 3.97 (2H, s), 3.77 (2H, t), 2.98 (4H, bs), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, m), 1.27 (9H, s)	675.16 (M-1)
14	δ 8.50 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.38-7.40 (3H, m), 7.33 (2H, d), 7.20 (1H, d), 7.09 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.16 (2H, t), 3.95 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.78 (2H, t), 2.95-2.99 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.37 (3H, s), 1.99-2.04 (2H, m), 1.27 (9H, s)	661.22 (M+1), 659.15 (M-1)
15	δ 10.71 (1H, bs), 8.50 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.32-7.40 (5H, m), 7.01 (1H, d), 6.94 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.16 (2H, t), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 2.98-3.02 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 1.98-2.04 (2H, m), 1.26 (9H, s)	647.03 (M+1)
16	δ 8.48 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.38 (2H, m),7.33 (4H, m), 7.27 (1H, d), 7.22 (2H, d), 6.71 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.51 (2H, s), 4.06 (2H, t), 3.23 (2H, s), 3.18 (2H, t), 2.69-2.76 (8H, m), 2.37 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.26 (9H, s)	621.44 (M+1)
17	δ 8.44 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.07 (2H, d), 6.72 (1H, d), 6.30 (1H, s), 4.07 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.33 (2H, partially merged with water peak), 3.13-3.17 (4H, m), 2.72-2.77 (8H, m), 1.99-2.01 (2H, m), 1.26 (9H, s), 0.93 (1H, m), 0.43 (2H, d), 0.20 (2H, m)	601.48 (M+1)
18	δ 9.77 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.26 (2H, d), 6.88 (2H, d), 6.72 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.07 (2H, bs), 3.33-3.36 (2H, m, partially merged with water peak), 3.13-3.17 (4H, m), 2.70-2.77 (8H, m), 1.99 (2H, t), 1.25 (9H, s), 0.93 (1H, m), 0.43 (2H, d), 0.19 (2H, d)	587.43 (M+1)
19	NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7.46-7.53 (3H, m), 7.34-7.39 (7H, m), 6.81 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.38 (2H, bs), 4.20 (2H, s), 3.96 (2H, bs), 3.73 (4H, m, partially merged with water signal), 2.85-2.90 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.99-2.04 (2H, m), 1.27 (9H, s)	607.46 (M+1)
20	δ 8.50 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.70 (1H, m), 7.49-7.51 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.20 (1H, d), 7.07 (1H, t), 6.74 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.13-4.14 (4H, m), 3.94 (4H, bs), 3.50 (4H, bs), 2.98 (4H, bs), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.58 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.33 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.26 (9H, s)	760.35 (M ⁺)
21	δ 8.50 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.33 (2H, d), 6.71 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.07 (2H, bs), 3.27 (2H, t), 3.22 (2H, d), 3.13 (2H, bs), 2.70-2.77 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.13-2.19 (1H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 1.59 (4H, m), 1.47 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.14-1.16 (2H, m)	613.51 (M+1)

ES 2 731 429 T3

	Comp. No.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)	MASA
5	22	δ 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.33 (2H, d), 6.71 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.00-4.07 (2H, m), 3.22 (2H, t), 3.11 (2H, s), 2.70-2.78 (8H, m), 2.37 (3H, s), 1.95-2.01 (5H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.17 (2H, t)	599.55 (M+1)
	23	δ 8.53 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.35-7.42 (5H, m), 7.19 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.16 (2H, t), 3.94 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.77 (2H, t), 2.96 (4H, m), 2.79 (2H, t), 2.64-2.74 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.22 (3H, t)	675.67(M +1)
10	24	δ 10.55 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.43-7.47 (3H, m), 7.38 (1H, d), 7.26-7.31 (2H, m), 7.08 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.15 (2H, t), 3.96 (2H, s), 3.76 (2H, t), 2.98 (4H, m), 2.79 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.50 (3H, s), 1.97-2.03 (2H, m), 1.25 (9H, s)	713.43 (M ⁺)
15	25	δ 10.54 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.45-7.47 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.28 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.07-7.09 (2H, m), 6.75 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.16 (2H, t), 3.94 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.77 (2H, m), 2.96 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.25 (9H, s)	697.34 (M ⁺)
20	26	δ 10.71 (1H, bs), 8.44 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.75-7.47 (3H, m), 7.36 (1H, t), 7.28 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.94 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.15 (2H, t), 4.02 (2H, t), 3.96 (2H, s), 2.98-3.01 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.25 (9H, s)	683.39 (M ⁺)
25	27	δ 10.54 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.49-7.51 (1H, m), 7.45 (2H, bs), 7.37 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.08 (2H, m), 6.75 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.15 (2H, m), 3.95-3.99 (4H, m), 3.80 (2H, m), 2.97 (4H, bs), 2.73-2.79 (4H, m), 1.99 (2H, t), 1.64 (2H, q), 1.25 (9H, s), 0.85 (3H, t)	725.43(M ⁺)
30	28	NMR (DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 7.39-7.45 (5H, m), 6.75 (1H, d), 6.35 (1H, s), 4.02 (2H, partially merged with water signal), 3.42 (2H, bs), 3.22 (2H, d), 3.06 (2H, s), 2.80-2.82 (2H, t), 2.71-2.75 (4H, m), 2.55-2.59 (2H, partially merged with solvent signal), 2.42 (3H, s), 2.04 (2H, t), 1.91 (2H, t), 1.32 (9H, s), 0.99 (1H, bs), 0.50 (2H, d), 0.26 (2H, d)	599.59 (M+1)
	29	δ 8.50 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.53 (2H, dd), 7.39 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.00 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.22 (2H, t), 4.16 (2H, t), 4.02 (2H, s), 3.06 (2H, t), 3.00 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, t), 1.26 (9H, s)	681.53 (M ⁺), 683.51 (M+2)
35	30	δ 8.49 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.34-7.40 (5H, m), 7.19 (1H, d), 7.07 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.91 (1H, bs), 4.15 (2H, bs), 4.08 (2H, bs), 3.90-3.95 (4H, m), 3.66 (2H, bs), 2.97 (4H, bs), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, m), 1.26 (9H, s).	691.22 (M+1)
40	31	δ 10.71(1H, s), 8.50 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.53 (2H, dd), 7.36 (4H, dd), 7.09 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.11-4.15 (4H, m), 3.94 (2H, s), 2.98-3.00 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.37 (3H, s), 1.98-2.02 (2H, m), 1.26 (9H, s)	681.53 (M ⁺), 679.58 (M-2)
45	32	δ 8.48 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.32-7.39 (5H, m), 7.18 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.74 (1H, s), 6.32 (1H, s), 4.15 (2H, t), 4.02 (2H, t), 3.95 (2H, s), 3.80 (2H, t), 2.98 (4H, t), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 1.99 (2H, t), 1.61 (2H, t), 1.30 (2H, m), 1.26 (9H, s), 0.83 (3H, t)	702.84 (M ⁺)
50	33	δ 8.49 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.49-7.53 (3H, m), 7.39-7.32 (6H, m), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.15 (2H, t), 3.97 (2H, s), 3.75 (2H, t), 2.98 (4H, bs), 2.88 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 1.98-2.01(2H, m), 1.49-1.54 (2H, m), 1.26 (9H, s), 0.90 (3H, t)	705.67 (M+1)
	34	δ 8.54 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.51 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.33 (2H, d), 6.93 (2H, d), 6.76 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.20-4.14 (6H, m), 3.15 (4H, d), 2.81 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.01 (2H, m), 1.26 (9H, s)	647.17 (M ⁺)
55	35	δ 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.46 (2H, d), 7.38 (1H, d), 7.31-7.33 (1H, m), 7.27 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.15 (2H, t), 3.97 (2H, s), 3.75 (2H, t), 2.98 (4H, bs), 2.88 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 1.99 (2H, m), 1.49-1.54 (2H, m), 1.25 (9H, s), 0.90 (3H, t)	741.06 (M+1)
60	36	δ 9.73 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.29-7.34 (3H, m), 7.17 (2H, d), 6.89 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.16 (2H, t), 4.11 (2H, t), 3.95 (2H, s), 2.98-3.01 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, t), 1.26 (9H, s)	647.12 (M+1)
65	37	δ 10.84 (1H, s), 9.79 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.29-7.34 (3H, m), 6.75 (1H, d), 6.42 (1H, s), 6.36 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.15 (2H, t), 4.03 (2H, s), 3.93 (2H, s), 2.97-3.00 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, m), 1.26 (9H, s)	663.16 (M+1)

	Comp. No.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)	MASA
5	39	δ 9.07 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.61 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.08 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.36 (2H, t), 3.16 (2H, d), 3.14 (2H, s), 3.06 (3H, s), 2.75-2.89 (8H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 1.24 (9H, s), 0.94 (1H, m), 0.41-0.46 (2H, q), 0.19-0.21 (2H, q)	628.42 (M+1)
10	40	δ 9.09 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.01 (2H, d), 6.92-6.96 (2H, m), 6.77 (1H, d), 4.17 (2H, bs), 4.04 (2H, bs), 3.97 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.00 (4H, m), 2.82 (4H, t), 2.04 (2H, m), 1.24 (9H, s)	690.44 (M+1)
15	41	NMR (DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8.06 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.02 (1H, s), 6.77 (1H, d), 4.03 (2H, m), 3.76 (3H, bs, partially merged with water peak), 3.42 (2H, s), 3.22 (2H, d), 3.06 (5H, m), 2.86 (4H, m), 2.71 (2H, bs), 2.57 (2H, partially merged with solvent peak), 2.08 (2H, t),	642.64 (M+1)
20	42	1.92 (2H, t), 1.28 (9H, s), 0.99 (1H, m), 0.49 (2H, d), 0.24 (2H, d) δ 9.07 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.39-7.32 (2H, m), 6.96 (1H, s), 6.76 (1H, d), 4.16 (2H, bs), 3.98 (2H, s), 3.75 (2H, bs), 3.71 (3H, s), 3.06 (3H, s), 2.99 (4H, bs), 2.88 (2H, t), 2.82 (4H, m), 2.03 (2H, m), 1.49-1.55 (2H, m), 1.24 (9H, s), 0.90 (3H, t)	748.13 (M+1)
25	44	NMR (DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8.06 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.02 (1H, s), 6.80 (1H, d), 4.13 (2H, bs), 3.76 (3H, s), 3.31 (4H, bs), 3.20 (2H, s), 3.08 (3H, s), 2.83-2.87 (8H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 1.48-1.51 (2H, m), 1.29 (11H, m), 0.92 (3H, t)	630.16 (M+1)
30	45	δ 9.06 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.29 (1H, t), 6.96 (1H, s), 6.76 (1H, d), 4.16 (2H, t), 3.97 (2H, s), 3.76 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.13 (2H, q), 2.99 (4H, bs), 2.82 (4H, bs), 2.42 (3H, s), 1.99-2.05 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.23 (9H, s)	734.20 (M ⁺)
35	46	δ 9.75 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.17 (2H, s), 6.96 (1H, s), 6.90 (1H, d), 6.77 (1H, d), 4.17-4.12 (4H, m), 3.97 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.01 (4H, m), 2.83 (4H, m), 2.04 (2H, t), 1.26 (9H, s)	690.12 (M+1)
40	47	δ 9.08 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.71 (2H, d), 7.63 (1H, d), 7.45 (2H, d), 6.96 (1H, s), 6.77 (1H, d), 5.00 (1H, bs), 4.14-4.17 (4H, m), 3.97 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.61 (2H, bs), 3.11 (2H, t), 3.06 (3H, s), 3.02 (4H, m), 2.82 (4H, m), 2.08 (2H, m), 1.24 (9H, s)	750.27 (M+1)
45	48	δ 10.90 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.40-7.44 (2H, m), 7.03 (1H, d), 6.96 (1H, s), 6.77 (1H, d), 4.17 (2H, bs), 4.01 (2H, bs), 3.97 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.00 (4H, m), 2.82 (4H, t), 2.04 (2H, m), 1.24 (9H, s)	724.20 (M ⁺)
50	49	δ 9.87 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.31 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.44 (1H, s), 6.38 (1H, dd), 4.18 (2H, t), 4.06 (2H, t), 4.01 (2H, bs), 3.71 (3H, s), 3.13 (2H, q), 3.02-3.06 (4H, m), 2.83 (4H, t), 2.04 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.23 (9H, s)	720.19 (M+1)
55	50	δ 9.05 (1H, bs), 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.38 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.76 (1H, d), 4.16 (2H, t), 3.98 (2H, s), 3.75 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.13 (2H, q), 2.99 (4H, bs), 2.88 (2H, t), 2.81-2.82 (4H, m), 2.03 (2H, t), 1.49-1.55 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.23 (9H, s), 0.90 (3H, t)	762.05 (M+1)
60	51	δ 10.91 (1H, bs), 9.06 (1H, bs), 8.59 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.40-7.43 (2H, m), 7.03 (1H, d), 6.95 (1H, s), 6.77 (1H, d), 4.17 (2H, bs), 4.02 (2H, bs), 3.97 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.13 (2H, q), 3.00 (4H, m), 2.82 (4H, t), 2.04 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.23 (9H, s)	738.08 (M ⁺)
65	53	δ (CDCl ₃) 7.41 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.49-6.51 (1H, m), 6.31 (1H, s), 5.05 (1H, s), 4.91 (1H, s), 4.72 (2H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.83 (3H, s), 2.77 (2H, t), 2.52-2.54 (2H, m), 1.94-1.95 (2H, m), 1.29 (9H, s),	687.62 (M ⁺)
	54	δ (CDCl ₃) 11.42-11.48 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.45-6.51 (1H, m), 6.39 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.59-4.61 (2H, m), 4.33-4.38 (2H, q), 3.73-3.76 (2H, m), 2.85-2.98 (4H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.93-1.97 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.37-1.42 (3H, m), 1.33 (9H, s), 1.16 (2H, m), 0.95-0.97 (2H, m),	739.59 (M+1)
	55	δ 11.03 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.36-7.44 (4H, m), 6.66 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.32 (1H, s), 4.82-4.89 (2H, m), 4.43-4.50 (2H, m), 3.73 (2H, bs), 2.57-2.82 (8H, m), 2.02 (6H, m), 1.80-1.82 (4H, m), 1.37-1.46 (4H, m), 1.25 (9H, s)	709.65 (M+1)

ES 2 731 429 T3

	Comp. No.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MASA
5	56	δ (CDCl ₃) 7.45 (1H, s), 7.26 (1H, m, merged with solvent peak), 6.65 (1H, m), 6.40 (2H, m), 6.35 (1H, s), 5.05-5.12 (2H, m), 4.78 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.09 (2H, m), 2.85 (2H, t), 2.66 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.04 (2H, m), 1.33 (9H, s),	671.57 (M+1)
10	57	δ (CDCl ₃) 7.60-7.61 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.29 (1H, m), 7.15 (2H, d), 6.84-6.90 (2H, m), 6.61 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.98-5.08 (2H, m), 4.76-4.79 (2H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 3.97-3.98 (2H, m), 2.84 (2H, t), 2.54-2.65 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.93-1.96 (2H, m), 1.33 (9H, s)	643.61 (M-1)
15	58	δ 8.55 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.53-7.52 (4H, m), 7.45 (1H, d), 7.40 (1H, m), 7.32-7.34 (1H, m), 6.70 (1H, d), 6.34 (1H, s), 5.00 (1H, s), 4.95 (2H, s), 4.86 (1H, s), 4.25 (1H, bs), 4.10 (1H, bs), 3.92-3.93 (5H, m), 2.82-2.84 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.27 (9H, s)	695.17 (M+)
20	59	δ 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.32-7.39 (4H, dd), 6.71 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.20-3.26 (4H, m), 3.12 (2H, s), 2.70-2.76 (8H, m), 2.37 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.44-1.50 (2H, m), 1.26 (9H, s), 0.81 (3H, t)	573.42 (M+1)
25	60	δ 8.51 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.53-7.57 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.36 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.07 (2H, t), 3.35 (2H, m, merged with water signal), 3.16 (2H, d), 3.13 (2H, s), 2.63-2.79 (8H, m), 1.99 (2H, m), 1.24 (9H, s), 0.93 (1H, m), 0.43 (2H, d), 0.19 (2H, m).	589.45 (M+1)
30	61	δ 8.54 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.47-7.53 (5H, m), 7.31 (1H, m), 6.72 (1H, m), 6.34 (1H, s), 4.07 (2H, t), 3.33 (2H, merged with water signal), 3.13-3.17 (4H, m), 2.70-2.79 (8H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 1.27 (9H, s), 0.93 (1H, m), 0.43 (2H, d), 0.20 (2H, d)	571.43 (M+1)
35	62	δ 8.28 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.42 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 6.71 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.02-4.06 (2H, m), 3.33 (2H, merged with water signal), 3.13-3.17 (4H, m), 2.76 (6H, m), 2.68 (2H, t), 2.02 (3H, s), 1.95-1.99 (2H, m), 1.25 (9H, s), 0.93 (1H, m), 0.43 (2H, d), 0.19 (2H, d)	583.45 (M-1)
40	63	δ 10.83 (1H, s), 10.54 (1H, s), 9.79 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.08 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.42 (1H, s), 6.36 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.15 (2H, t), 4.03 (2H, s), 3.93 (2H, s), 2.97-3.00 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.25 (9H, s)	699.15 (M+)
45	64	δ 9.50 (1H, s), 8.48 (2H, d), 8.01 (1H, s), 7.59 (2H, d), 6.74 (1H, d), 4.08 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.16 (4H, t), 2.80-2.83 (10H, m), 2.54 (3H, partially merged with solvent peak), 2.03-2.05 (4H, m), 1.22 (9H, s), 0.94 (1H, m), 0.43 (2H, m), 0.19 (2H, m)	618.21 (M+1)
50	65	δ 10.54 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.44-7.46 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.29 (1H, s), 4.13 (2H, t), 3.91 (2H, t), 3.82 (2H, s), 2.93-2.97 (4H, m), 2.67-2.80 (5H, m), 1.99 (2H, m), 1.86 (2H, d), 1.77 (2H, d), 1.66-1.69 (1H, m), 1.48 (2H, q), 1.33-1.35 (3H, m), 1.23 (9H, s)	673.11 (M+)
55	66	δ 8.83 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.19 (1H, s), 7.13 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.32 (1H, s), 4.02 (2H, s), 3.94 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.85-2.93 (6H, m), 2.63 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.95 (2H, t), 1.26 (9H, s)	695.05 (M+)
60	67	δ 8.55 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.63-7.74 (1H, t), 7.55-7.60 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.32 (2H, d), 6.75 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.16 (2H, t), 4.04 (2H, s), 3.80 (2H, t), 2.99-3.00 (4H, m), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.99 (2H, t), 1.26 (9H, s).	681.17 (M+1)
65	68	δ 8.50 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.32 (2H, d), 6.73 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.13 (2H, t), 3.91 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.60 (3H, m), 2.93-2.97 (4H, m), 2.67-2.80 (5H, m), 2.37 (3H, s), 1.99 (2H, quintet), 1.86 (2H, d), 1.67 (1H, d), 1.42-1.50 (2H, m), 1.32-1.38 (2H, m), 1.26 (9H, s)	637.19 (M+1)
	69	δ 8.49 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.32-7.44 (6H, m), 6.76 (1H, d), 6.32 (1H, s), 4.36 (2H, t), 4.17 (2H, t), 4.00 (2H, s), 3.09 (2H, t), 3.00 (2H, t), 2.81 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.00 (2H, t), 1.26 (9H, s).	683.37 (M-1)
	70	δ 8.51 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.49 (1H, d), 6.79 (2H, s), 6.72 (1H, d), 6.35 (1H, s), 4.07 (2H, t), 3.81 (6H, s), 3.71 (3H, s), 3.35 (2H, merged with water signal), 3.16 (2H, d), 3.13 (2H, s), 2.70-2.79 (8H, m), 1.99 (2H, m), 1.27 (9H, s), 0.93 (1H, m), 0.41-0.45 (2H, q), 0.14-0.21 (2H, q).	661.20 (M+1)

Comp. No.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)	MASA
71	δ 10.33 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.33 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.33 (2H, bs), 4.04 (2H, bs), 3.58-3.63 (4H, m), 2.83 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.36 (7H, s), 2.02 (2H, t), 1.27 (9H, s), 0.97 (1H, m), 0.47 (2H, d), 0.24 (2H, d).	584.97 (M+)
72	δ 9.08 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.14 (2H, t), 3.92 (2H, t), 3.83 (2H, s), 3.71(3H, s), 3.06 (3H, s), 2.94-2.98 (4H, m), 2.81-2.82 (4H, q), 2.70 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.86 (2H, d), 1.78 (2H, d), 1.65 (1H, m), 1.45-1.51 (2H, q), 1.28-1.35 (3H, m), 1.24 (9H, s).	680.10 (M+1)
73	δ 10.9 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.65(1H, s), 8.45 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 7.03 (1H, d), 6.96 (1H, s), 3.96-4.02 (6H, m), 3.71 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.00 (2H, t), 2.91-2.94 (4H, m), 2.78 (2H, t), 2.20 (3H, s), 2.04 (2H, m), 1.24 (9H, s).	737.96 (M+)
74	δ 9.07 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.45(1H, s), 8.10-8.14 (2H, m), 8.05 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.59-7.67 (4H, m), 6.96 (1H, s), 6.77(1H, d), 4.18 (2H, t), 4.05 (2H, s), 3.81 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.02 (4H, m), 2.82 (4H, t), 2.03 (2H, t), 1.24 (9H, s).	724.07 (M+1)

Composiciones farmacéuticas

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de un compuesto de fórmula (I). Si bien es posible administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos de Fórmula (I) individualmente o en combinación, directamente sin ninguna formulación, es una práctica común administrar los compuestos en formas de dosificación farmacéutica que comprenden uno o más excipiente(s)/adyuvante(s)/vehículo(s) farmacéuticamente aceptables y al menos un ingrediente activo. Estas formas de dosificación pueden administrarse por una variedad de vías, que incluyen la oral, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, pulmonar, etc.

Las composiciones orales pueden estar en forma de dosificación sólida o líquida. La forma de dosificación sólida puede comprender gránulos, bolsas, papelillos o unidades discretas tales como tabletas, unidades multiparticuladas, cápsulas (gelatina blanda y dura), etc. Las formas de dosificación líquidas pueden estar en forma de elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, etc. La composición prevista para uso oral puede prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de la composición y tales composiciones farmacéuticas pueden contener además de ingredientes activos, excipientes tales como diluyentes, agentes desintegrantes, aglutinantes, solubilizantes, lubricantes, deslizantes, tensoactivos, agentes de suspensión, emulsionantes, agentes quelantes, estabilizantes, sabores, edulcorantes, colorantes, etc. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, celulosa y sus derivados, tales como celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa y etilcelulosa, fosfato dicálcico, manitol, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, diversas gomas como la acacia, tragacanto, xantanina, alginatos y sus derivados, sorbitol, dextrosa, xilitol, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, aceite mineral, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, glicolato de almidón sódico, povidona cruzada, carboximetilcelulosa reticulada, diversos emulsionantes tales como polietilenglicol, sorbitol, ésteres de ácidos grasos, alquiléteres de polietilenglicol, ésteres de azúcar, copolímeros de bloque de polioxietileno polioxipropilo, polisorbato, monoésteres de ácidos grasos polietoxilados, diésteres y mezclas de los mismos.

Las composiciones intranasales o pulmonares de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de una composición líquida o sólida o semisólida adecuada para administración nasal. La composición líquida puede ser acuosa, composición no acuosa, suspensión o emulsión; la composición sólida puede estar en forma de polvo y similares, y la composición semisólida puede estar en forma de gel y similares. Las composiciones nasales/pulmonares también pueden formar un gel in situ. Dicha composición nasal o pulmonar comprende compuestos de fórmula (I) opcionalmente con uno o más excipientes adecuados que se seleccionan de agente gelificante in situ, agente mucoadhesivo, polímero, humectante, agente tamponante, estabilizador, surfactante, conservante, agente espesante, disolventes, codisolventes, potenciador de la permeación, agente quelante, agente modificador de la viscosidad, edulcorante, agente de enmascaramiento del sabor, solubilizante, agente saborizante, emulsionante y agente de isotonicidad.

Las composiciones estériles para inyección pueden formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional mediante la disolución o suspensión de la sustancia activa en un vehículo tal como agua para inyección, N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol y otros glicoles, alcoholes, una sustancia natural, aceite vegetal como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de algodón o un vehículo graso sintético como el oleato de etilo o similares. Pueden incorporarse, según sea necesario, tampones, antioxidantes, conservantes, agentes complejantes como derivados de celulosa, péptidos, polipéptidos y ciclodextrinas y similares.

La forma de dosificación puede tener una liberación lenta, retardada o controlada de los ingredientes activos, además de las formas de dosificación de liberación inmediata.

La cantidad de ingrediente activo que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, por inhalación o parenteral en una dosis de 0.0005 a 100 mg/kg por día, preferentemente de 0.0005 a 50 mg/kg por día, más preferentemente de 0.001 a 20 mg/kg por día, más preferentemente de 0.001 a 10 mg/kg por día. El intervalo de dosis para humanos adultos generalmente es de 5 µg a 5 g por día, preferentemente el intervalo de dosis es de 10 µg a 2 g por día.

Las formas de presentación de las dosificaciones se proporcionan en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de compuesto de la invención que es eficaz en tal dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 µg a 1000 mg.

La presente descripción también se refiere a un método para tratar una enfermedad alérgica y no alérgica de las vías respiratorias mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, incluido un ser humano, que lo necesite. Las enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias incluyen asma alérgica y no alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis, bronquitis crónica, enfisema o síndrome similar al asma, como tos, sibilancias o disnea.

La presente descripción también se refiere a un método para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, incluido un ser humano, que lo necesite.

La presente descripción también se refiere a un método para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, incluido un ser humano, que lo necesite.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad alérgica y no alérgica de las vías respiratorias.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma.

En una modalidad más preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Ensayo biológico:

Ejemplo biológico 1: estudios in vitro

Inhibición de la actividad de p38 alfa MAPK: Ensayo estándar de resonancia de fluorescencia de transferencia de energía resuelto en el tiempo de la quinasa (ensayo TR-FRET)

Los compuestos de la presente invención en diversas concentraciones se premezclaron con DMSO. El experimento se inició al mezclar DMSO al 0.5 % - 1.0 % como vehículo/compuestos con p38 alfa MAPK recombinante humana purificada (Millipore, EE. UU.) en los pocillos y 15 minutos de incubación a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregaron 30 nM de GST-ATF2 biotinilado (Factor 2 de activación de transcripción) y 100 µM de ATP a los pocillos que contienen la mezcla de reacción, seguido de reincubación durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó mediante la adición de 10 mM de EDTA y un reactivo de detección que contenía el anticuerpo anti-fosfoteronina ATF2 (PerkinElmer®, EE. UU.) marcado con quelato de europio y estreptavidina marcada con APC (Alofococianina), en la mezcla de reacción que se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. El grado de fosforilación del sustrato (GST-ATF2) se midió mediante el uso del lector multimodo Envision (PerkinElmer®). El porcentaje de inhibición de la actividad de la quinasa p38 se calculó mediante la determinación de la relación de la señal de transferencia de energía específica del europio 665 nm con respecto a la señal de referencia de 615 nm. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto No	Concentración	P38α Inhibición
1	1µM	+++++
2	1µM	++
3	1µM	++
4	1µM	++++
5	1µM	+++++
6	1µM	+++++

ES 2 731 429 T3

	Compuesto No	Concentración	P38α Inhibición
5	7	1μM	+++++
	8	1μM	+++++
	9	1μM	+++++
10	10	1μM	+++++
	11	1μM	+++++
	12	1μM	+++++
15	13	1μM	+++++
	14	1μM	+++++
	15	1μM	+++++
20	16	1μM	+++++
	17	1μM	++++
	18	1μM	+++++
25	19	1μM	+++++
	20	1μM	+++++
	21	1μM	+++++
30	22	1μM	+++++
	23	1μM	+++++
	24	1μM	+++++
35	25	1μM	+++++
	26	1μM	+++++
	27	1μM	+++++
40	28	1μM	+++++
	29	1μM	+++++
	30	1μM	+++++
45	31	1μM	+++++
	32	1μM	+++++
	33	1μM	+++++
50	34	1μM	+++++
	35	1μM	+++++
	36	1μM	+++++
55	37	1μM	+++++
	38	1μM	+++++
	39	1μM	+++++
60	40	1μM	+++++
	41	1μM	++++
	42	1μM	+++++
65	43	1μM	+++++
	44	1μM	+++++
	45	100nM	+++++
	46	100nM	++++

Compuesto No	Concentración	P38 α Inhibición
47	100nM	++++
48	1 μ M	+++++
49	1 μ M	+++++
50	1 μ M	+++++
51	1 μ M	+++++
52	1 μ M	++++
53	1 μ M	+++
54	1 μ M	+
55	1 μ M	+
56	1 μ M	+++
57	1 μ M	++++
58	1 μ M	+++
59	1 μ M	++++
60	1 μ M	++++
61	1 μ M	++++
62	1 μ M	+++
63	100 nM	++++
64	1 μ M	++
65	1 μ M	++
66	1 μ M	+
67	1 μ M	++++
68	1 μ M	+++
69	1 μ M	+++
70	1 μ M	+++
72	1 μ M	+++
73	1 μ M	+++
74	1 μ M	++++
Criterios: +++++ = Inhibición $\geq 80\%$ $\leq 100\%$; ++++ = Inhibición $\geq 60\%$ $< 80\%$; +++ = Inhibición $\geq 40\%$ $< 60\%$; ++ = Inhibición $\geq 20\%$ $< 40\%$		

Observación: los datos *in-vitro* muestran que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la actividad de la p38 MAP quinasa.

Ejemplo biológico 2: *estudios in-vivo*

Evaluación de la eficacia in vivo de compuestos en modelos animales de inflamación de las vías respiratorias: El modelo de inflamación de las vías respiratorias inducida por el humo del tabaco se utiliza para la eficacia *in-vivo* del compuesto. Muchos investigadores han utilizado la exposición al humo de tabaco (TS) en roedores como modelos de inflamación de las vías respiratorias para el pesquiasaje rápido de terapias antiinflamatorias (J Pharmacol Exp Ther. 2008; 324(3):921-9; J Pharmacol Exp Ther. 2010; 332(3):764-75; Journal of Inflammation 2013, 10(Suppl 1):31 y Eur Respir J Suppl 2006; 663s:3850). Dada su posición como causa predominante de EPOC, los modelos animales que utilizan la exposición al TS parecen ser la opción lógica para la investigación (Respir Res. 2004; 2;5:18).

A: Estudios de eficacia en un modelo de ratón para inflamación de las vías respiratorias

Los ratones se expusieron al humo del tabaco (TS) en una cámara de acrílico. Los animales se expusieron al TS de 8, 12, 16 cigarrillos el día 1, día 2, día 3 respectivamente. Desde el día 4 hasta el día 11, los animales se expusieron a TS

de 20 cigarrillos por día. Al igual que la inflamación asociada a la EPOC humana, la exposición aguda de ratones a TS indujo un reclutamiento significativo de células inflamatorias, predominantemente de neutrófilos en los pulmones, en comparación con los ratones de control expuestos al aire (niveles de neutrófilos BALF, cero en el grupo control de aire vs $178 \pm 29.1 \times 10^3$ células/animal en el grupo de vehículo expuesto al humo).

El suministro del compuesto de prueba al pulmón se logró mediante la exposición a aerosol de todo el cuerpo durante 25 minutos en una cámara. Los ratones se dividieron en diferentes grupos de dosis y se expusieron en una cámara durante 25 minutos con el vehículo o Compuesto 12 (0.3 mg/ml) o Compuesto 12 (3 mg/ml). Se nebulizó una cantidad total de 3.5 ml de vehículo o de la formulación del compuesto de prueba en cámaras a los grupos respectivos durante un período de 25 minutos. Los compuestos de prueba se administraron 2 horas antes de la exposición al TS desde el día 6 hasta el día 11. El lavado broncoalveolar (BAL) se realizó 24 horas después de la última exposición al TS.

La tráquea del animal se canuló mediante el uso de un catéter. Se utilizó solución salina tamponada con fosfato (PBS) como fluido de lavado. Se instiló suavemente un volumen de 0.5 ml, se extrajo y se recogió en un tubo de microcentrifuga colocado en hielo. Este procedimiento se repitió 2 veces más.

El fluido de lavado se separó de las células mediante centrifugación y se separó el sobrenadante. La bolilla celular se resuspendió en un volumen conocido de PBS. Las células en alícuota se tiñeron con una solución de Turk y los números totales de células se calcularon contando la alícuota teñida de Turk bajo un microscopio mediante el uso de un hemocitómetro.

La suspensión celular residual se resuspendió y se prepararon portaobjetos mediante el uso de la técnica de cito centrifuga (Cytospin 4, Thermo Shandon). Luego, los portaobjetos se fijaron con metanol, se secaron al aire y se tiñeron con la tinción May Grunwald Giemsa. Se contaron y diferenciaron hasta 300 células mediante el uso de técnicas morfológicas estándar bajo microscopía óptica.

Todos los resultados se presentan como datos individuales de cada animal y el valor medio calculado para cada grupo. El porcentaje de inhibición para los neutrófilos se calculó para el grupo de tratamiento con el Compuesto 12 contra el grupo de vehículo. Los resultados se resumen a continuación en la presente descripción:

El efecto del tratamiento con el Compuesto 12 sobre el humo del cigarrillo indujo la acumulación de neutrófilos en el líquido BAL.

Tabla 3

Tratamiento	Fortaleza de la formulación	Duración de la Exposición (Minutos)	Neutrófilo ($\times 10^3$ células/animal)	% Inhibición
Vehículo	NA	25	178 ± 29.1	-
Compuesto 12	0.3 mg/ml	25	107 ± 18.5	40
Compuesto 12	3 mg/ml	25	69.6 ± 11.1	61
Los valores son Media $\pm$ DSM; NA: No aplicable				

Observación: Se observó que el compuesto de la presente invención fue efectivo en la inhibición del influjo de neutrófilos, un índice de inflamación pulmonar. Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención poseen actividad antiinflamatoria pulmonar.

B. (I) Estudios de eficacia en el modelo de inflamación aguda de las vías respiratorias en cobayo.

Los cobayos se expusieron al humo de tabaco (TS) en una cámara de acrílico. Los animales se expusieron al TS de 5, 10, 15 cigarrillos en el día 1, día 2, día 3, respectivamente. Desde el día 4 hasta el día 11, los animales se expusieron al TS de 15 cigarrillos por día. A los 11 días de exposición de los cobayos al TS, se observó un reclutamiento significativo de células inflamatorias, predominantemente neutrófilos, en los pulmones, en comparación con el cobayo de control expuesto al aire (niveles de neutrófilos BALF, $0.23 \pm 0.052 \times 10^6$ células/animal en el grupo control en aire vs $1.9 \pm 0.42 \times 10^6$ células/animal en el grupo de vehículo expuesto al humo).

El suministro del compuesto de prueba al pulmón se logró mediante la exposición a aerosol de todo el cuerpo durante 75 minutos en una cámara. Los cobayos se dividieron en diferentes grupos de dosis y se expusieron en una cámara durante 75 minutos con el vehículo o el Compuesto No 43 (6 mg/ml). Una cantidad total de 7.0 ml del vehículo o de la formulación del compuesto de prueba (formulación de suspensión con $D_{90} < 5 \mu$, con Malvern Mastersizer®) se nebulizó en cámaras a los grupos respectivos durante un período de 75 minutos. El compuesto de prueba se administró 2 horas antes de la exposición al TS del día 6 al día 11. El lavado broncoalveolar (BAL) se realizó 24 horas después de la última exposición al TS.

La tráquea del animal se canuló mediante el uso de un catéter. Se utilizó solución salina tamponada con fosfato (PBS) como fluido de lavado. Se instiló suavemente un volumen de 5.0 ml y se extrajo y se recogió en un tubo de microcentrifuga colocado sobre hielo. Este procedimiento se repitió 5 veces más.

El fluido de lavado se separó de las células mediante centrifugación y se separó el sobrenadante. La bolilla celular se resuspendió en un volumen conocido de PBS. Las células en alícuota se tiñeron con una solución de Turk y los números totales de células se calcularon contando la alícuota teñida de Turk bajo un microscopio mediante el uso de un hemocitómetro.

La suspensión celular residual se resuspendió y se prepararon portaobjetos mediante el uso de la técnica de cito centrifuga (Cytospin 4, Thermo Shandon). Luego, los portaobjetos se fijaron con metanol, se secaron al aire y se tiñeron con la tinción May Grunwald Giemsa. Se contaron y diferenciaron hasta 300 células mediante el uso de técnicas morfológicas estándar bajo microscopía óptica.

Todos los resultados se presentan como datos individuales de cada animal y el valor medio calculado para cada grupo. El porcentaje de inhibición para los neutrófilos se calculó para el grupo de tratamiento con el Compuesto núm. 43 contra el grupo del vehículo. Los resultados se resumen a continuación en la presente descripción:

El efecto del compuesto de tratamiento núm. 43 sobre el humo del cigarrillo indujo la acumulación de células inflamatorias en el líquido BAL.

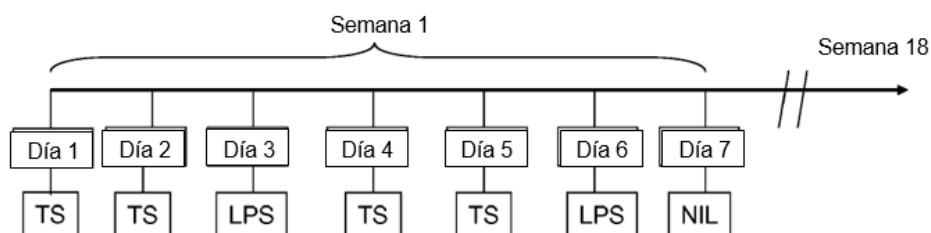
Tabla 4

Tratamiento	Concentración	Duración de la Exposición (Minutos)	Efecto sobre el influjo de células inflamatorias	
			Neutrófilos (*10 ⁶ células)	% inhib ⁿ
Vehículo	NA	75	1.9±0.42	
Compuesto núm. 43	6 mg/ml	75	0.8±0.20	57
Los valores son Media±DSM; NA: No aplicable				

Observación: Se observó que el compuesto de la presente invención fue efectivo en la inhibición del influjo de neutrófilos, un índice de inflamación pulmonar en el modelo de inflamación de las vías respiratorias en cobayo. Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención poseen actividad antiinflamatoria pulmonar.

(II) Estudios de eficacia en modelos crónicos de EPOC en cobayos.

Los cobayos se expusieron a humo de tabaco (TS) y lipopolisacárido (LPS) en una cámara de acrílico. La exposición a TS y LPS se da de la siguiente manera en una semana por un total de 18 semanas.



El suministro del material de prueba al pulmón se logró mediante la exposición a aerosol de todo el cuerpo durante 50 minutos en una cámara. Los cobayos se dividieron en diferentes grupos de dosis y se expusieron al vehículo o al Compuesto núm. 43 (3 mg/ml). Se nebulizó una cantidad total de 7.0 ml de vehículo o del Compuesto núm. 43 (formulación de suspensión con D90<5 µ, con Malvern Mastersizer®) en cámaras a los respectivos grupos durante un período de 50 minutos. El compuesto núm. 43 o el vehículo se administraron 2 horas antes de la exposición al TS/LPS una vez al día desde la semana 9 hasta la semana 18. Los animales de control se expusieron a aire ambiente en lugar de TS y PBS en lugar de LPS. La función pulmonar y el lavado broncoalveolar (BAL) para cada animal se realizaron 24 horas después de la última exposición a TS.

La evaluación de la función pulmonar en animales anestesiados y traqueotomizados se llevó a cabo mediante el uso de maniobras PFT (BUXCO, EE. UU.) para la determinación de diversos parámetros, tales como la Capacidad Residual Funcional (FRC), el Volumen Residual (RV), el Volumen de Presión y las relaciones flujo volumen.

La tráquea del animal se canuló mediante el uso de un catéter. Se utilizó solución salina tamponada con fosfato (PBS) como fluido de lavado. Se instiló suavemente un volumen de 5.0 ml y se extrajo y se recogió en un tubo de microcentrífuga colocado sobre hielo. Este procedimiento se repitió 5 veces más.

El fluido de lavado se separó de las células mediante centrifugación y se separó el sobrenadante. La bolilla celular se resuspendió en un volumen conocido de PBS. Las células en alícuota se tiñeron con una solución de Turk y los números totales de células se calcularon contando la alícuota teñida de Turk bajo un microscopio mediante el uso de un hemocitómetro.

La suspensión celular residual se resuspendió y se prepararon portaobjetos mediante el uso de la técnica de cito centrifuga (Cytospin 4, Thermo Shandon). Luego, los portaobjetos se fijaron con metanol, se secaron al aire y se tiñeron con la tinción May Grunwald Giemsa. Se contaron y diferenciaron hasta 300 células mediante el uso de técnicas morfométricas estándar bajo microscopía óptica.

Todos los resultados se presentan como datos individuales de cada animal y el valor medio calculado para cada grupo. El porcentaje de inhibición para los neutrófilos se calculó para el grupo de tratamiento con el Compuesto núm. 43 contra el grupo del vehículo. Los resultados se resumen a continuación en la presente descripción:

A. Efecto del tratamiento del Compuesto núm. 43, sobre el influjo de células inflamatorias en el fluido BALF en cobayos.

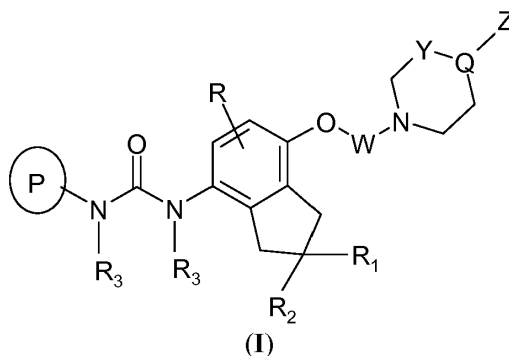
Tabla 5

Tratamiento	Concentración (mg/ml)	Duración de la Exposición (Minutos)	Neutrófilos (*10 ⁶ células)	% inhib ⁿ
Aire	NA	NA	0.47±0.10	
Vehículo	NA	50	5.9±0.75	
Compuesto núm. 43	3	50	4.0±0.70	32
Los valores son Media±DSM; NA: No aplicable				

B. Efecto del tratamiento del Compuesto núm. 43 sobre los parámetros de la función pulmonar, la Capacidad Funcional Residual (FRC), el Volumen Residual (RV), la Capacidad Inspiratoria (IC) con respecto a la relación Capacidad Total del Pulmón (TLC) y el Volumen Residual (RV) con respecto a la relación Capacidad Total del Pulmón (TLC) se da en las Figuras 1 y 2. (Los valores son la Media ± SEM) Observación: En un modelo de EPOC crónica, el compuesto de la presente invención ejerce un efecto en la reducción del influjo de neutrófilos al tejido pulmonar, mejora significativamente los aspectos de la función pulmonar asociados con la EPOC.

REIVINDICACIONES

1. Un Compuesto de la fórmula (I)



sus sales farmacéuticamente aceptables y sus estereoisómeros, atropisómeros, conformadores, tautómeros, polimorfos, hidratos, y solvatos;

en donde,

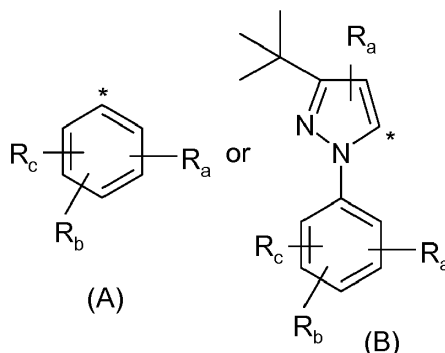
Y es C=O o C(Z');

Q es C o N, cuando Y es C=O entonces Q es N;

Cuando Y es C=O, Z se selecciona de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₃)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, -(C₁-C₆)alquil-SH, -C(O)CH₂R₄, -(C₁-C₆)alquil-NR₅R₆, -(C₁-C₆)alquil-arilo, -(C₁-C₆)alquil-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -(C₁-C₆)alquil-CO₂R₇, -(C₁-C₆)alquil-C(O)NR₅R₆, -C(O)NR₅R₆-CO₂R₇, -COR₇, -(C₁-C₆)alquil-OR₇, -(C₁-C₆)alquil-S(O)_nR₇, -S(O)_m-R₇, -S(O)_mN(R₃)-R₇, -S(O)_mNR₅R₆, arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo pueden además sustituirse opcionalmente por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de R₈;

o cuando Y es C(Z'), Z y Z' juntos forman un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)_n o N y el dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R₈;

P es un anillo cíclico, que se selecciona de



Donde * indica el punto de unión al nitrógeno;

R_a, R_b, y R_c se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -(C₁-C₆)alquil-arilo, -(C₁-C₆)alquil-heteroarilo, hidroxil, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)-(C₁-C₆)alquilo, -C(O)-(C₃-C₆)cicloalquilo, -C(O)CH₂R₄, -NR₅R₆, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -N(R₃)C(O)-N(R₃)-R₇, -N(R₃)C(S)N(R₃)-R₇, -OR₇, -CO₂H, -CO₂R₇, -C(O)-NR₅R₆, -SH, -S(O)_n-R₇, -S(O)_mN(R₃)-R₇, -S(O)_mNR₅R₆, -CN, -CHO, -(C₁-C₆)alquil-R₄ y -(C₁-C₆)alquil-NR₅R₆, en donde cada arilo, heterocíclico o heteroarilo puede además opcionalmente sustituirse con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxil, -CF₃, -OCF₃, -OR₇, -O-(C₁-C₆)alquil-R₈, -NO₂, -C(O)-(C₁-C₆)alquilo, -C(O)CH₂R₄, -NR₅R₆, -CO₂H, -CO₂R₇, -C(O)NR₅R₆, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -SH, -S(O)_n-R₇, -S(O)_mN(R₃)-R₇, -CN, -CHO, -(C₁-C₆)alquil-OR₇, -(C₁-C₆)alquil-halógeno y -(C₁-C₆)alquil-NR₅R₆; o cualquiera de dos sustituyentes R_a, R_b, y R_c pueden formar un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado, que puede contener 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo que se seleccionan de O, S(O)_n or N;

W es -(CH₂)_t, -(CH₂)_mCO o -(CH₂)_mS(O)_m;

R se selecciona de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, halógeno, -O(C₁-C₆)alquilo, -CF₃, -OCF₃ e hidroxilo;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, -(C₁-C₃)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo y -(C₃-C₆)cicloalquilo o R₁ y R₂ junto con el carbono al cual ellos están unidos, forma un -(C₃-C₆)anillo de cicloalquilo en forma espiro;

R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, -(C₁-C₃)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo y -(C₁-C₃) alquil(C₃-C₆) cicloalquilo, glucuronato;

R₄ se selecciona independientemente de hidroxilo, -SH, -OR₇, -NR₅R₆, -S(O)_n-R₇, -S(O)_n-(C₁-C₆)alquil-CO₂(C₁-C₆)alquilo, -S(O)_n-(C₁-C₆)alquil-OH, -S(O)_n-(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -O-(C₁-C₆)alquil-CO₂(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₁-C₆)alquil-OH and -O-(C₁-C₆)alquil-CO₂H;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -COR₇, -C(O)NR₅R₆, -S(O)_mR₇, -(C₁-C₆)alquilo-(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo y heteroarilo o R₅ y R₆ se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclo de 3 a 8 miembros, monocíclico o de 8 a 12 miembros bicíclico, en donde dichos anillos mono y bicíclicos contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo que se seleccionan de O, S(O)_n o N y el dicho anillo se sustituye opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R₈;

R₇ se selecciona independientemente de -(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R₈ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -CHO, -NO₂, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(O)CH₂R₄, -OR₇, -SH, -S(O)_n-R₇, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -COR₇, -CO₂R₇, -C(O)NR₅R₆, -S(O)_mN(R₃)-R₇ y -NR₅R₆, en donde el dicho (C₁-C₆)alquilo, arilo, heterocíclico and heteroarilo pueden además sustituirse con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de R₉.

R₉ se selecciona independientemente de R₇, halógeno, hidroxilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, -NO₂, -SH, -OR₇, -O(C₁-C₆)alquil-R₄, -OC(O)-R₇, -O(C₁-C₆)alquil-CO₂R₇, -O(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -O(C₁-C₆)alquil-C(O)-NR₅R₆, -OS(O)_m-R₇, -CO₂R₇, -CO₂H, -C(O)-R₇, -C(O)-NR₅R₆, -S(O)_n-R₇, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-R₄, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-C(O)NR₅R₆, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-CO₂R₇, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-CO₂H, -NR₅R₆, -S(O)_m-NR₅R₆, -N(R₃)C(O)-R₇, -N(R₃)C(O)N(R₃)-R₇, -N(R₃)C(S)N(R₃)-R₇, -N(R₃)C(O)(C₁-C₆)alquil-arilo, -N(R₃)S(O)_m-R₇, OSO₃H y O-glucuronato;

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

t es 2 o 3.

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Q es N.

3. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde;

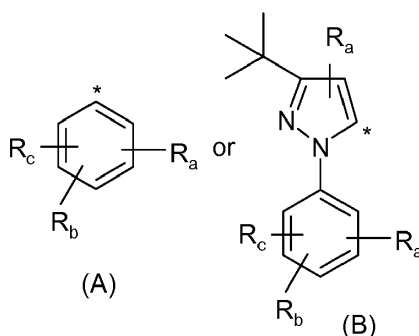
Y es C=O o C(Z');

Q es C o N; cuando Y es C=O entonces Q es N;

Cuando Y es C=O, Z se selecciona de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₃)alquil(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH, -(C₁-C₆)alquil-arilo, -(C₁-C₆)alquil-C(O)NR₅R₆, S(O)_m-R₇ y arilo;

o cuando Y es C(Z'), Z y Z' juntos forman un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de S(O)_n o N y el dicho anillo opcionalmente se sustituye por 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R₈;

P es un anillo cíclico, que se selecciona de



Donde * indica el punto de unión del nitrógeno;

R_a, R_b, y R_c se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -(C₁-C₆)alquilo, ramificado-(C₃-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, hidroxil, -N(R₃)S(O)_m-R₇, -N(R₃)COR₇ y -OR₇;

W es -(CH₂)_t o -(CH₂)_mCO;

R es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidroxilo;

R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno y glucuronato;

R₄ se selecciona de hidroxilo y -NR₅R₆;

R₅ y R₆ se selecciona independientemente de hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo y -COR₇ or R₅ y R₆ se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo monocíclico heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde dicho anillo monocíclico contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo que se seleccionan de O o N;

R₇ se selecciona a partir de -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquil-OH y ramificado-(C₃-C₆)alquilo; R₈ se selecciona independientemente de hidrógeno, -(C₃-C₆)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -CF₃, -CO₂R₇ y -NR₅R₆, en donde dicho arilo o heteroarilo puede además sustituirse con 1-3 sustituyentes que se seleccionan de R₉.

R₉ se selecciona independientemente de halógeno, R₇, hidroxilo, -OR₇, -O(C₁-C₆)alquil-R₄, -S(O)_n-R₇, -S(O)_n(C₁-C₆)alquil-R₄, -(C₁-C₆)alquil-OH y O-glucuronato;

m es 1 o 2;

n es 0;

t es 2 o 3.

4. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo que consiste en:
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(2-(metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(metilsulfanil)fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(2-(morfolin-4-il)etil)sulfanil]fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(metilsulfanil)fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-{7-[2-(4-benzil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il}-3-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopentilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclobutilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(4-etilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(meticulosamente)renil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
 - 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-propoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea

- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{3-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 5 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 10 1-(7-{2-[3-(2-butoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 15 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 20 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2,4-dihidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- 25 N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[3-(2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- N-(5-terc-butil-3-((7-{3-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]propoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- 30 N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[3-(2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)fenil)metanosulfonamida
- N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[4-butil-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- 35 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-((7-{2-[3-(2-(metilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)fenil)metanosulfonamida
- N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[3-(3-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- 40 N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[3-(4-((2-hidroxietil)sulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- 45 N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[3-(2,4-dihidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-((7-{2-[3-(2-(propilsulfanil)fenil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)fenil)metanosulfonamida
- N-(5-terc-butil-3-((7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)amino)-2-metoxifenil)metanosulfonamida
- 50 N-(5-((7-((3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il)carbamoil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]acetamida
- 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- etil 6-((7-((3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il)carbamoil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)acetil)-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato
- 55 N-(5-((7-((3-terc-butil-1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirazol-5-il)carbamoil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]acetamida
- 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-oxo-2-(3-fenil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 60 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[3-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-2-oxoetoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-oxo-4-propilpiperazin-1-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
- 65 1-[3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea

1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
1-[3-terc-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
5 1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2,4-dihidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida
1-[3-terc-butil-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(ciclohexil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
10 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(naftalen-1-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
15 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(ciclohexil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
1-[3-terc-butil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
20 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea metanosulfonato (1:1)
N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[3-(ciclohexil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-metoxifenil]metanosulfonamida
25 N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-metoxifenil]metanosulfonamida
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[(7-{2-[3-(naftalen-1-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)fenil]metanosulfonamida
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[4-(etil sulfonil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
30 ácido 2-[7-(2-[(7-{[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]etil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]-4-clorofenil hexopiranosidurónico
N-[(3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]-N-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)hexopiranuronosilamina
35 N-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-N-[(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]hexopiranuronosilamina
2-[4-[2-[(7-{[5-terc-butil-2-metoxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]etil]-2-oxopiperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida
2-[4-[2-[(7-{[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamoil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]etil]-2-oxopiperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida
40 N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[4-(ciclopropil-3-oxopiperazin-1-il]etoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]carbamoil]amino)-2-metoxifenil]metanosulfonamida
N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-hidroxifenil]etanosulfonamida
45 N-(5-terc-butil-3-[(7-{2-[4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil]amino)-2-metoxifenil]etanosulfonamida
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-(hidroximetil)fenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]propoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
50 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(2-etilfenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
55 1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea metanosulfonato
1-[3-terc-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(7-{2-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]etoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea hidroccloruro;
60 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se reivindica en la reivindicación 1, mezclado con un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto, como se reivindica en la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas o no alérgicas de las vías respiratorias en un mamífero, incluido el ser humano.
 7. El compuesto para usar como se reivindica en la reivindicación 6, en donde la enfermedad alérgica o no alérgica de las vías respiratorias se selecciona de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.
- 5

Fig 1

Fig 1 a

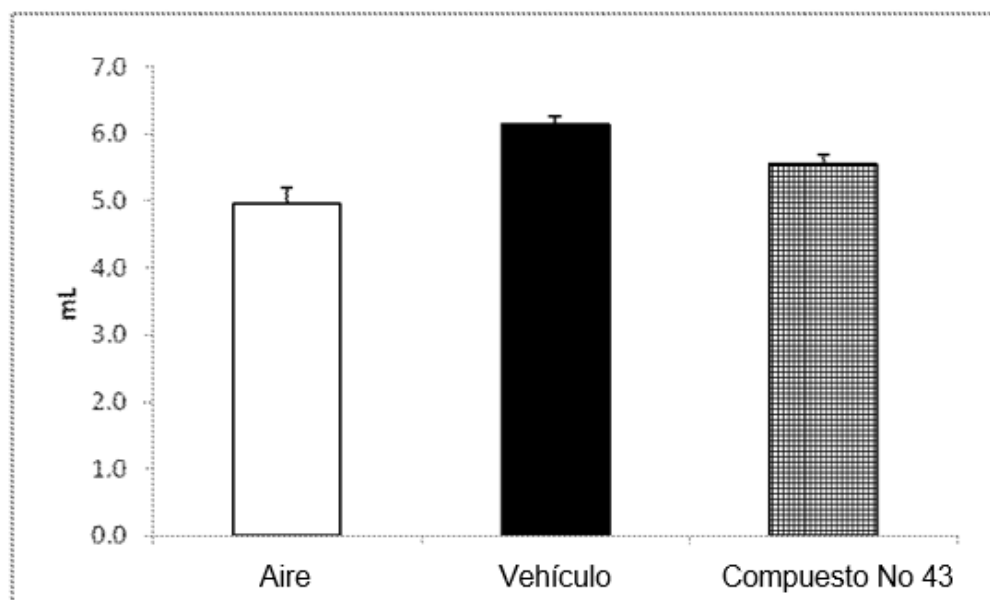


Fig 1b

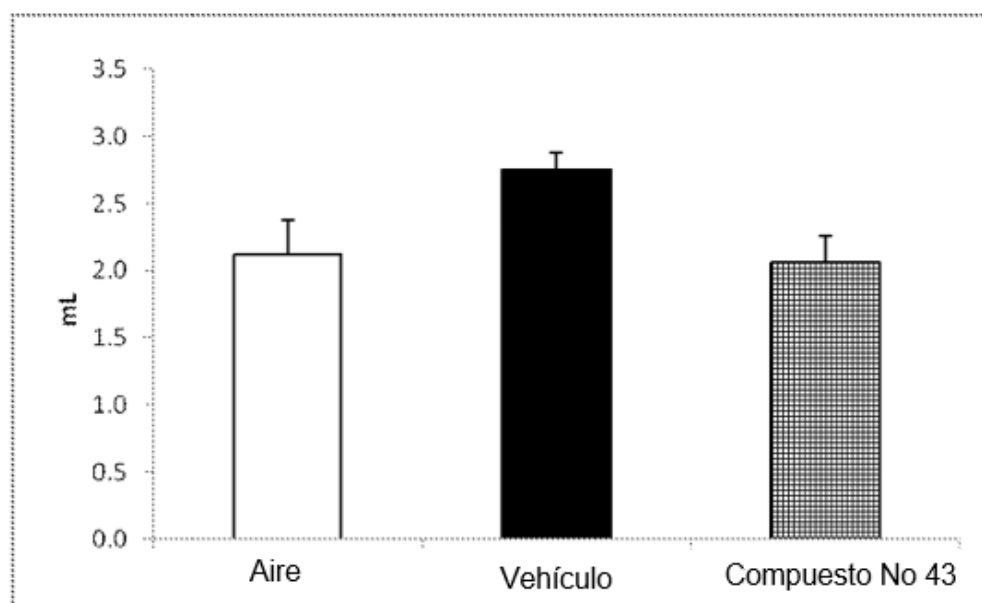


Fig 2

Fig 2a

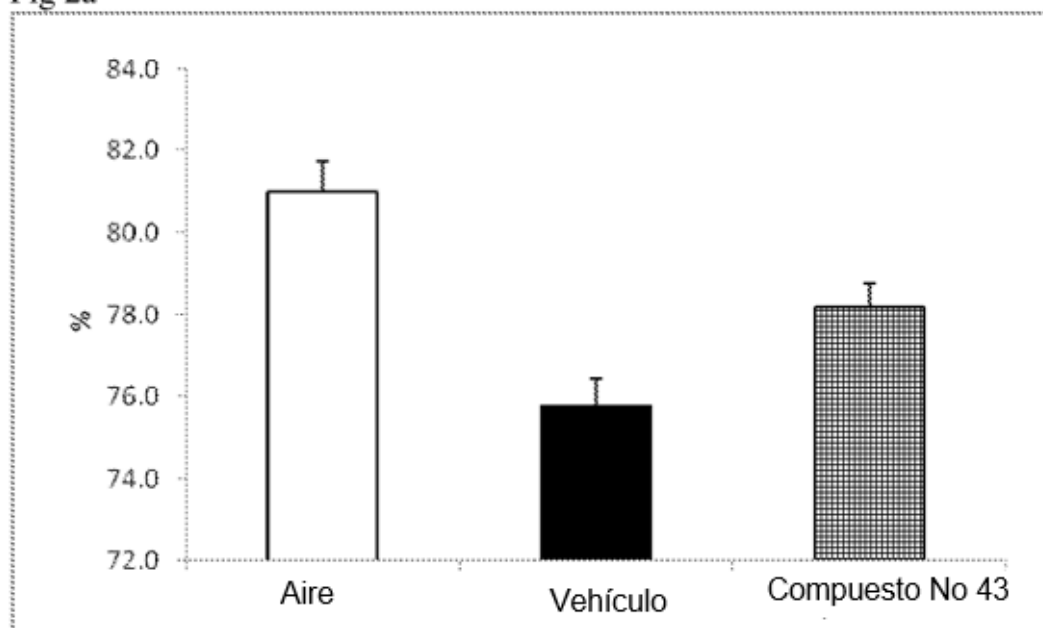


Fig 2b

