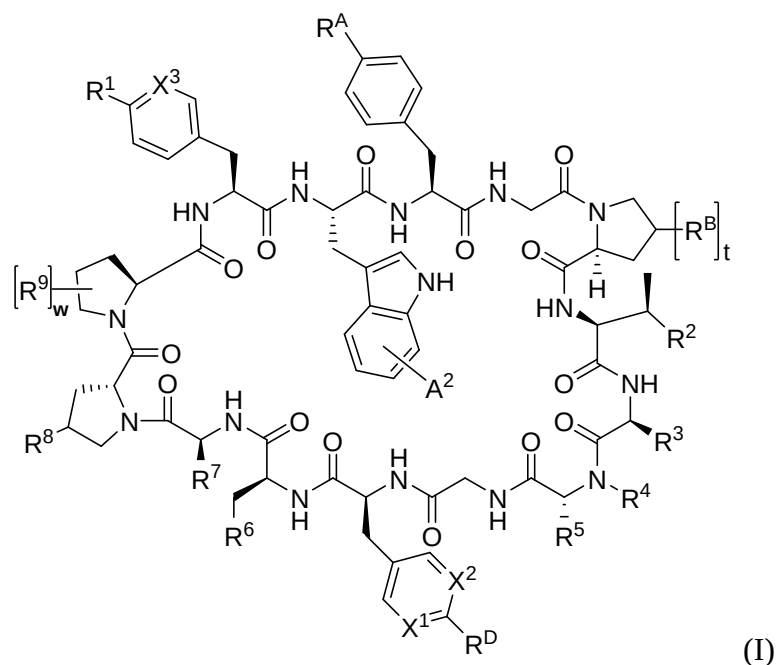


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



en donde:

R^1 es

(i) R^{1a} -C(O)N(H)-CH₂CH₂-O-, en donde

R^{1a} es

(a) alquilo C₁-C₃ o

(b) (CH₃)₃N-CH₂CH₂-M-, en donde:

M es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-, o
-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-;

(ii) (CH₃)₃N-CH₂CH₂-O-;

(iii) C¹, en donde C¹ es:

(a) fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

(b) un heterocicloalquilo 5 a 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está saturado y contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

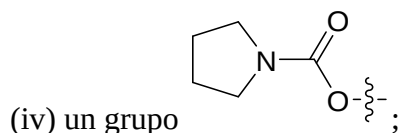
en donde C^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C1}

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo

C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , carboxi, alcoxi C_1-C_3 , acilo C_2-C_3 y

alcoximetilo C_1-C_3 ;

(iii) $(CH_3)_3N-CH_2CH_2-O-$; o



R^A es:

(i) $-CO_2H$;

(ii) $-CO_2NH_2$;

(iii) $-S(O)_2NH_2$; o

(iv) un heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 o 3 heteroátomos seleccionados

independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde el heteroarilo de 5 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,

alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , oxo y alcoximetilo C_1-C_3 ;

R^B es amino, hidroxilo o flúor;

R^2 es

(i) naftilo; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

en donde R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 R^{2a} sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ;

R^3 es $-(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_mCO_2NH_2$, $-(CH_2)_mCO_2N(CH_3)_2$,

$-(CH_2)_mCH_2N(H)C(O)NH_2$ o $-(CH_2)_m-C^3$;

en donde C^3 es un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 2 a 4 heteroátomos

seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

en donde C^3 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en halo y alquilo C_1-C_3 ;

R^4 es alquilo C_1-C_3 ;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3 o $-CH_2CO_2H$;

o, como alternativa, R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo o azepinilo;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente C(H) o N;

R^D es:

(i) anillo C^D , en donde el anillo C^D es:

(a) fenilo; o

(b) ciclohexilo;

en donde el anillo C^D está sustituido con un A^1 ; en donde A^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$ o $-\text{N(H)SO}_2\text{CH}_3$;

(ii) hidroxilo;

(iii) $-\text{CO}_2\text{NH}_2$; o

(iv) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C(O)N(H)C(O)CH}_3$;

A^2 es H, halo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^6 es $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C(O)N(CH}_3)_2$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$; $-(\text{CH}_2)_n\text{N(H)CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_n\text{N(CH}_3)_3$; $-\text{OH}$;

$-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$; $-\text{OCH}_3$; $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$; $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_n\text{N(H)C(O)NH}_2$;

$-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{C(O)OH}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{N(H)C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_q\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_3$;

o $-\text{C}^6$;

C^6 es

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

(ii) un arilo o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y

(iii) un cicloalquilo mono o bicíclico de 3 a 8 miembros;

en donde C^6 está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C6}

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ y alcoximetilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^7 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_u\text{C(O)N(CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_u\text{N(CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_u\text{C(O)NC(O)NH}_2$,

$-(\text{CH}_2)_u\text{N(H)C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_v\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_3$ o

$-\text{CH}_2\text{-C}^7$;

C^7 es:

- (i) un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; o
- (ii) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está saturado y contiene 1 átomo de O; en donde C⁷ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alcoximetilo C₁-C₃;

R⁸ es -H, -F, -OH, -NH₂, -N(CH₃)₃, (CH₃)₃N-(CH₂)_r-C(O)- o (CH₃)₃N-CH₂CH₂-O-(CH₂CH₂-O)_s-CH₂CH₂-C(O)-

R⁹ es -C⁹ o -CH₂-C⁹;

C⁹ es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; en donde C⁹ está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{C9} seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; en donde C⁹ está opcionalmente sustituido con 1 anillo R^{C9C}, el anillo R^{C9C} es:

(a) fenilo; o

(b) un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

el subíndice m es 1 o 2;

el subíndice n es 1, 2 o 3; y

el subíndice q es 1, 2 o 3;

el subíndice r es 3, 4, 5 o 6;

el subíndice s es 1 o 2;

el subíndice t es 0 o 1;

el subíndice u es 0, 1, 2, 3 o 4;

el subíndice v es 1, 2 o 3; y

el subíndice w es 0 o 1; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

C¹ es fenilo;

R² es indolilo o naftilo;

C⁶ es fenilo, indolilo, piridilo, piridazinilo o biciclo[1.1.1]pentanilo; y

C⁹ es fenilo o pirimidinilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es CH₃-C(O)N(H)-CH₂CH₂-O- o 4-fluorofenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es naftilo o indolilo sin sustituir o sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es

-(CH₂)_mCO₂H.

6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el subíndice m es 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ y R⁵ son metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹ y X² son C(H) y

A¹ es carboxi.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es:

- (i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N; o

- (ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo bicíclico contiene de 1 a 2 átomos de N.

10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es indolilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es H.

12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁸ es H o -NH₂.

13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ está sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado.

14. El compuesto de la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde C⁹ es fenilo o pirimidinilo sustituido o sin sustituir.

15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ es -CH₂-(4-fluorofenilo) o pirimidin-5-ilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es CH₃-C(O)N(H)-CH₂CH₂-O- o 4-fluorofenilo;

R² es naftilo o indolilo sin sustituir o sustituido;

R³ es -(CH₂)_mCO₂H;

R⁴ y R⁵ son metilo;

X¹ y X² son C(H);

A¹ es carboxi;

A² es H;

R⁶ es:

(i) un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N; o

(ii) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros contiene de 1 a 2 átomos de N;

R^7 es H;

R^8 es H o $-NH_2$; y

R^9 está sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado.

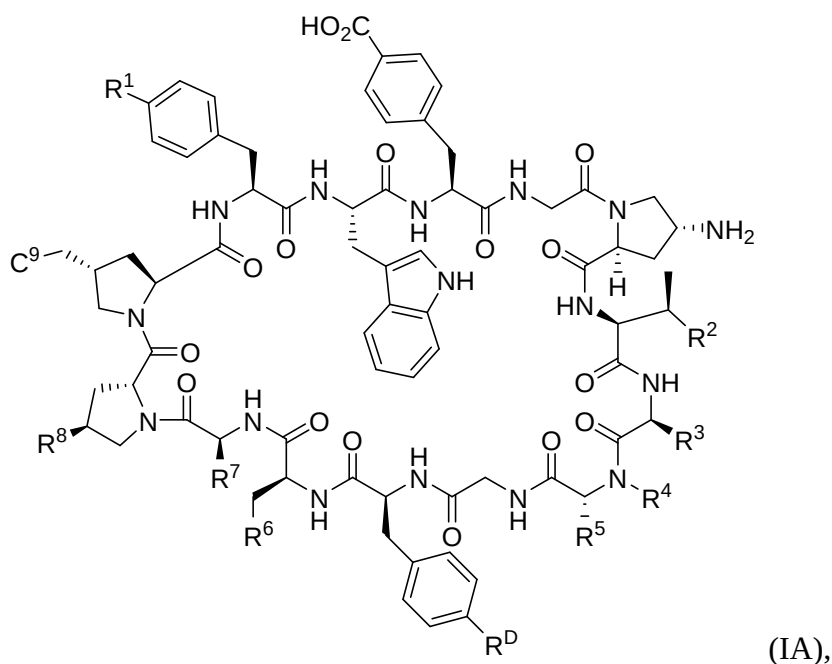
17. El compuesto de la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^6 es indolilo;

R^9 es $-CH_2-(4\text{-fluorofenilo})$ o pirimidin-5-ilo, sustituido en la posición 4 del anillo de pirrolidinilo ilustrado; y

el subíndice m es 1.

18. El compuesto de la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (IA)



en donde:

R^1 es:

(i) $R^{1a}-C(O)N(H)-CH_2CH_2-O-$, en donde R^{1a} es:

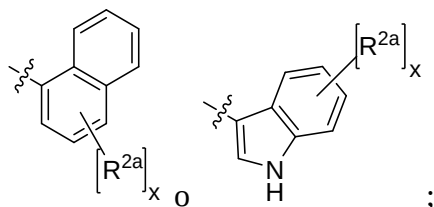
(a) metilo; o

(b) $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

(ii) $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$; o

(iii) 4-carboxifenilo;

R^2 es un grupo



R^{2a} es halo o metilo;

el subíndice x es 0 o 1;

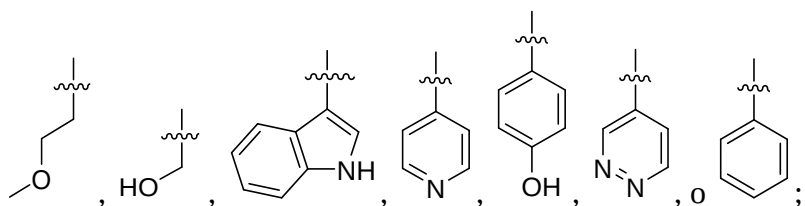
R^3 es $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CH}_2$ -tetrazolilo;

R^4 y R^5 son metilo;

o, como alternativa, R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de piperidinilo;

R^D es 4-carboxifenilo o hidroxilo;

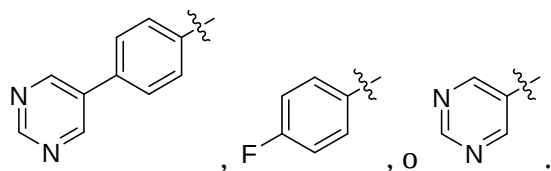
R^6 es un grupo seleccionado de:



R^7 es H o metilo;

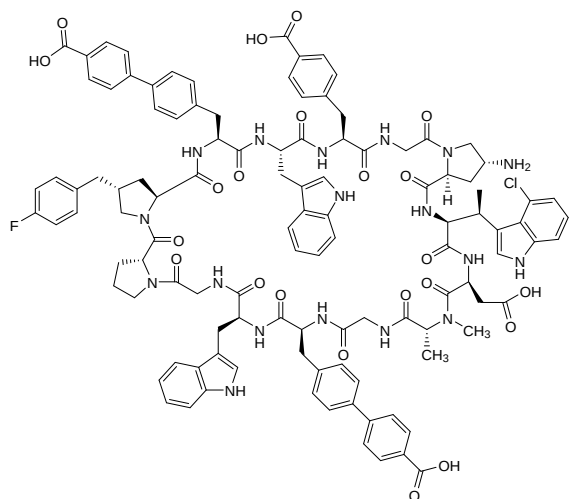
R^8 es $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{OH}$;

C^9 es un grupo seleccionado de

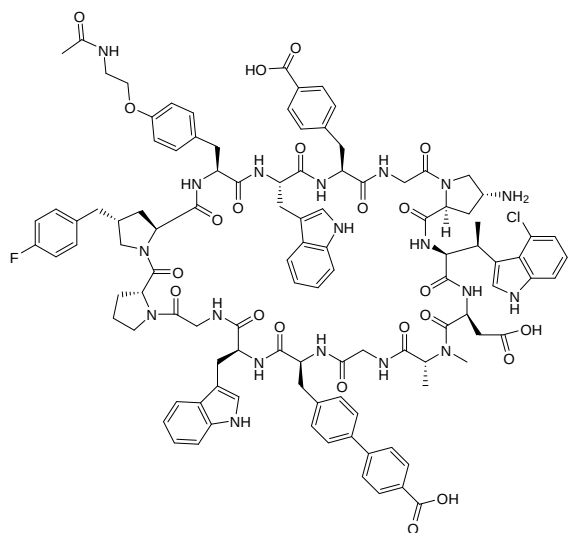


19. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-465, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

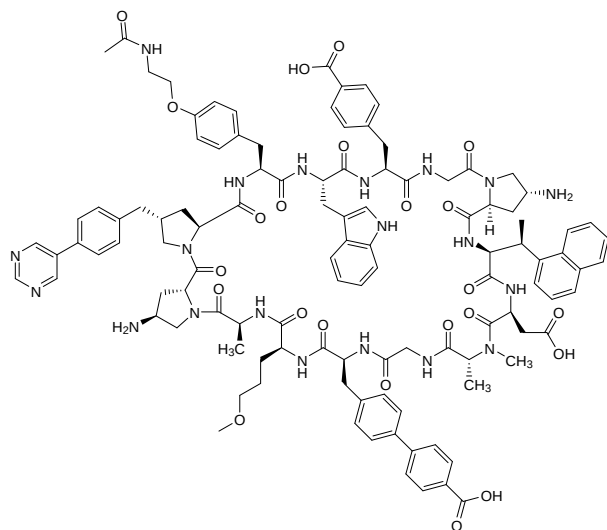
20. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en (SEQ ID NO: 1, 2, 78, 80, 82, 92, 94, 95, 98, 99, 100, 101 102, 215, 216, 217 y 218, respectivamente):



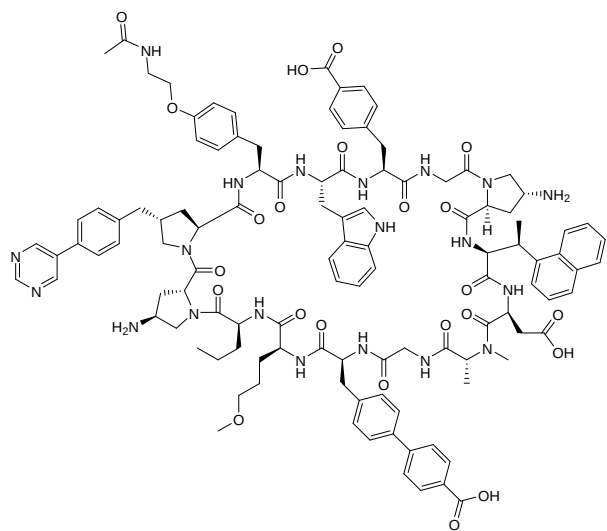
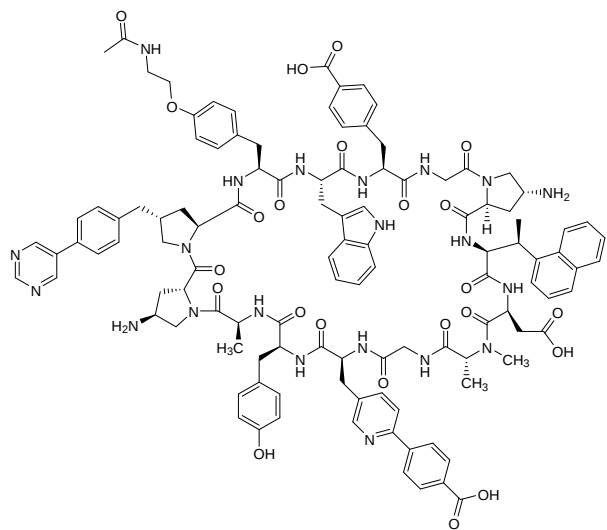
,

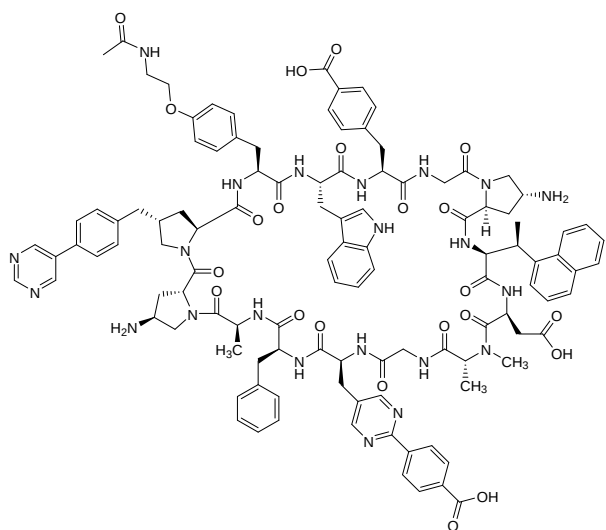
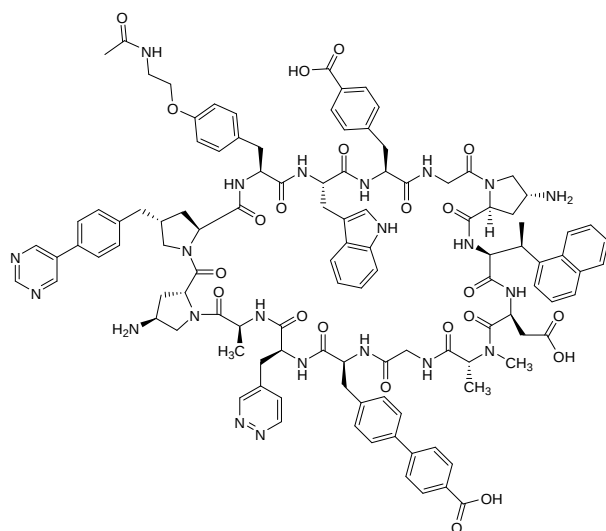


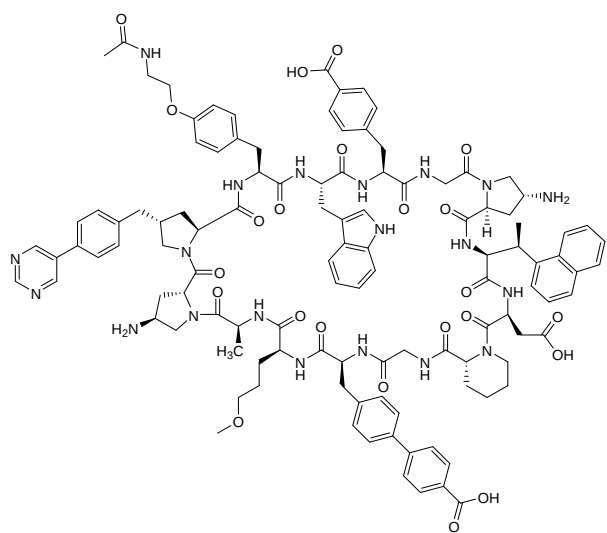
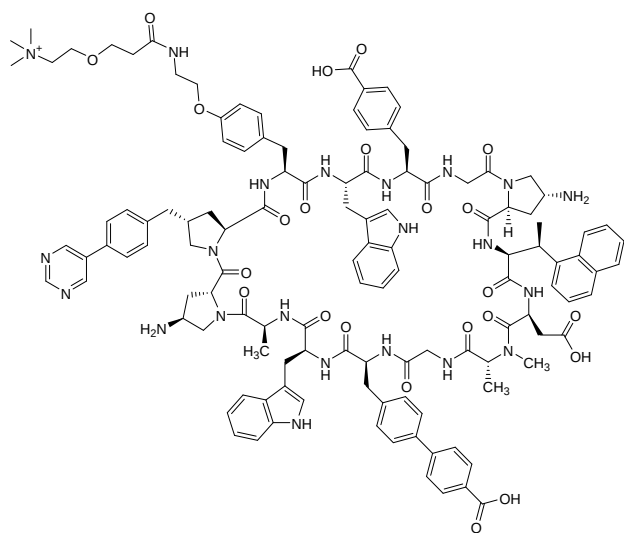
,

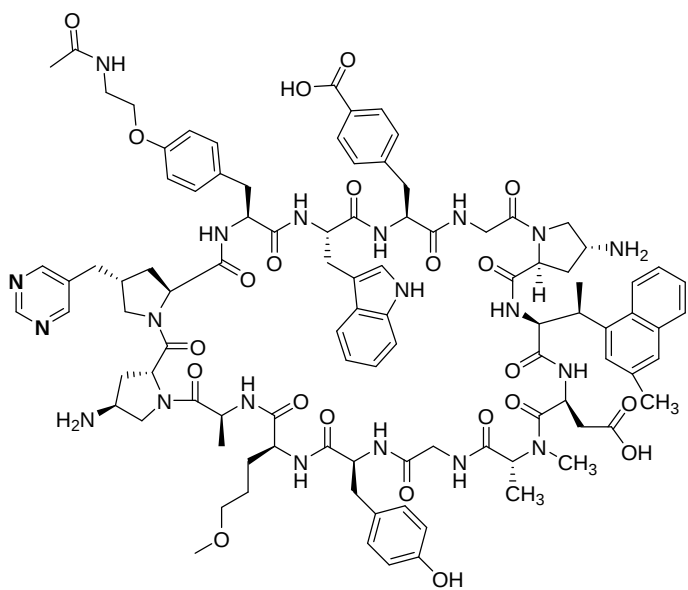
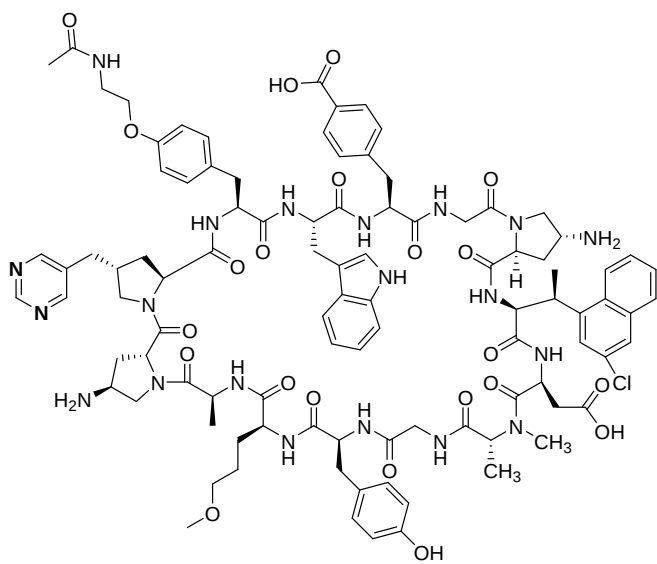
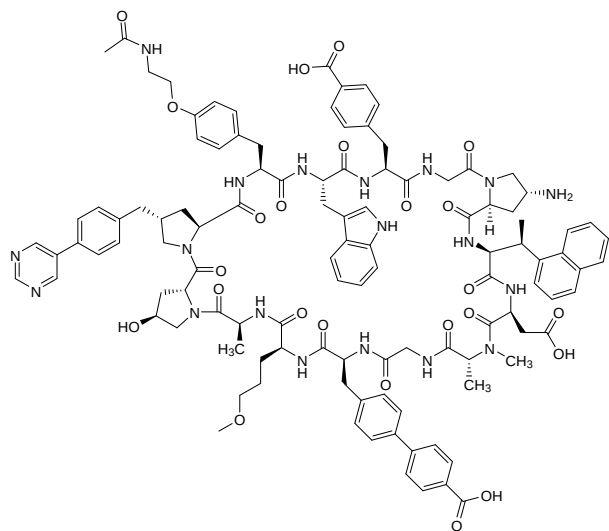


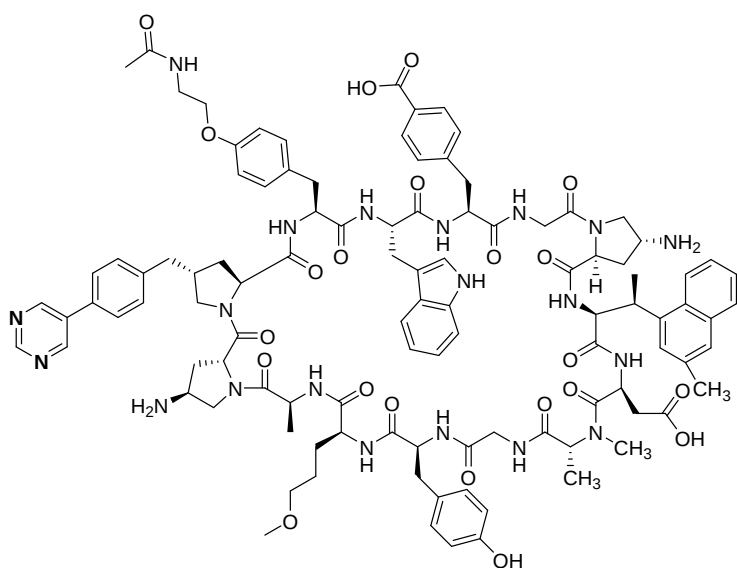
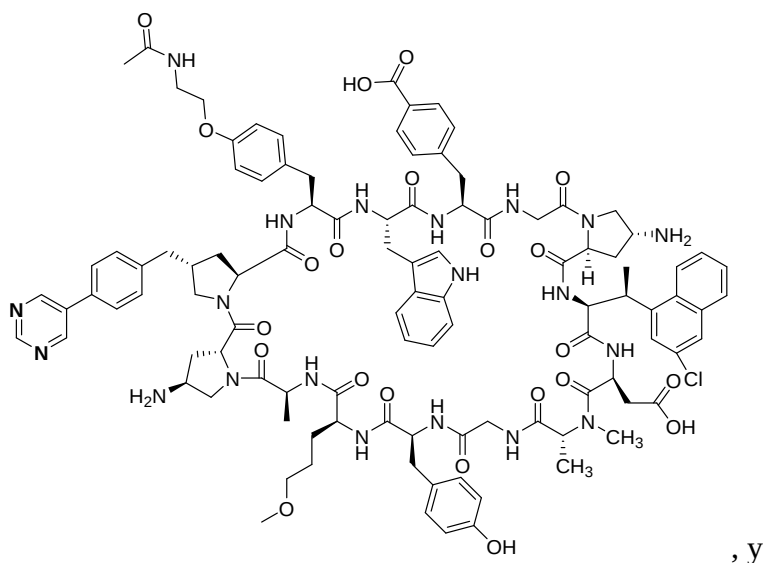
,











o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Un método de tratamiento de la aterosclerosis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

23. Un método de tratamiento de la inflamación vascular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

24. Un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.
25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22, 23 y 24, en donde la cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral al sujeto.
26. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia.
27. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la aterosclerosis.
28. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la inflamación vascular.
29. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar un trastorno inflamatorio.