



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 857**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 213/74** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **C07D 277/42** (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06733718 .8**

96 Fecha de presentación : **17.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1954696**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Derivados de 2-fenoxi-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-amina y compuestos relacionados como inhibidores del receptor de P2Y₁ para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.**

30 Prioridad: **19.01.2005 US 645285 P**
09.12.2005 US 749317 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Sutton, James, C.;**
Pi, Zulan;
Ruel, Rejean;
L'Heureux, Alexandre;
Thibeault, Carl y
Lam, Patrick, Y., S.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-fenoxi-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-amina y compuestos relacionados como inhibidores del receptor de P2Y₁ para el tratamiento de trastornos tromboembólicos

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona nuevos compuestos heteroarilo y análogos de los mismos, que son inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ humano. La invención también proporciona diversas composiciones farmacéuticas de los mismos y procedimientos para tratar enfermedades sensibles a la modulación de la actividad del receptor P2Y₁.

Antecedentes de la invención

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

- Diversos estudios han sugerido que moduladores de miembros específicos de la familia de receptores P2Y podrían tener potencial terapéutico para el tratamiento de una diversidad de trastornos (para una revisión véase Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9), incluyendo diabetes, cáncer, CF y tratamiento de lesión por
- 25 reperusión isquémica (Abbracchio M.P., Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-475). Los receptores P2Y₁, la mayoría ubicuos entre los órganos humanos (Jassens R; Communi D.; Piroton S. y col. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996, 221, 588-593) se han identificado en microglía (Norenberg W. y col.; Br. J. Pharmacol. 1994, 111, 942-950) y en astrocitos (Salter M.W. y Hicks J. L. J. Neurosci. 1995, 15, 2961-2971). El ATP extracelular activa la microglía y/o astrocitos mediante receptores P2Y y conduce directamente a la liberación de mediadores inflamatorios. Se piensa que la microglía y los astrocitos desempeñan una función en el avance de la enfermedad de
- 30 Alzheimer y/o otras enfermedades inflamatorias del SNC tal como ictus y esclerosis múltiple.

- Dos miembros de la familia P2Y, P2Y₁, y P2Y₁₂, son de particular interés al haberse observado ahora que ambos actúan como importantes receptores de ADP en plaquetas (Jin, J. y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 8070). El ADP es un activador clave de plaquetas y se sabe que la activación de plaquetas desempeña una función esencial en la formación de trombos en condiciones de elevada cizalla tales como las observadas en la circulación arterial.
- 35 Además, datos más recientes han sugerido que la activación plaquetaria también puede desempeñar una función en la mediación de formación de trombos a menor cizalla tal como la observada en la circulación venosa. El ADP activa plaquetas por interacción simultáneamente con P2Y₁, y P2Y₁₂, para producir dos señales intracelulares individuales que establecen sinergia entre sí para producir la activación plaquetaria completa (Jin, J. y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 273, 2030-4). La primera señal surge de la activación del receptor P2Y₁, conducida por ADP, y puede rastrear más fácilmente midiendo el aumento transitorio del Ca⁺² intracelular libre. Parece que esta señal media la reacción de cambio de forma inicial y que inicia el procedimiento de activación plaquetaria. La segunda señal parece derivar de la activación del ADP del receptor P2Y₁₂ y sirve para consolidar el procedimiento y producir una
- 40 agregación plaquetaria irreversible. El uso de tres inhibidores de P2Y₁ estructuralmente relacionados pero distintos, (A3P5P, A3P5PS y A2P5P) (Daniel, J. L. y col. J. Biol. Chem. 1998, 273, 2024-9; Savi, P. y col. FEBS Letters 1998, 422, 291-5; Hechler, B. y col. Br. J. Haematol. 1998, 103, 858-66.) en el que se publicó por primera vez la observación de que la inhibición de la actividad de P2Y₁ en solitario podría bloquear la agregación conducida por ADP independientemente del receptor P2Y₁₂. Aunque con frecuencia se piensa que la inhibición de la reactividad plaquetaria es una prueba sólida de una actividad antitrombótica, estos agonistas carecen de las propiedades farmacológicas necesarias para estudios *in vivo*. La primera demostración directa de que la inhibición de la actividad
- 50 de P2Y₁ conduciría a un efecto antitrombótico *in vivo* la describieron Leon, C. y col. Circulation 2001, 103, 718-23, en un modelo de tromboembolismo inducido por tromboplastina usando un ratón nuligénico (*knock-out*) para P2Y₁ y el antagonista de P2Y₁, MRS-2179 (Baurand, A. y Gachet, C. Cardiovascular Drug Reviews 2003, 21, 67-76). Estos resultados se ampliaron posteriormente para incluir la inhibición de trombosis venosa y arterial en la rata (Lenain, N. y col. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9) y se confirmaron por un segundo laboratorio usando un ratón nuligénico (*knock-out*) para P2Y₁ derivado independientemente (Fabre, J-E. y col. Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202). Considerados en su conjunto, estos datos sugieren que el descubrimiento de nuevos antagonistas de P2Y₁ con características farmacéuticas mejoradas, podría tener utilidad significativa en el tratamiento de una diversidad de
- 55 trastornos tromboembólicos.

Reconocimiento de la Técnica Anterior

BESENMANN Y COL: BENSEMANN Y COL: "Creation of hydrgen bonded ID networks by co-crystallization of N, N-bis(2-pyridyl) arylidiamines with dicarboxylic acids" ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 1, Nº. 8, 2003, págs. 1425-1434 desvela la preparación y estructuras cristalinas de complejos de las diaminas en cuestión con ácidos dicarboxílicos o ácido escuárico.

Shiojima y col.; BCSJA8; Bull. Chem. Soc. Jpn.; 45; 1973; 2549 desvelan (4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-[2-(4-dimetilamino-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-iloxi)-fenil]-amina.

Matsuo, Masaaki; Taniguchi, Kiyoshi; Katura, Yousuke; Kamitani; Toshiharu; Veda, Ikuo; CPBTAL; Chem. Pharm. Bull.; EN; 33; 10; 1985; 4409-4421 desvelan 2-(2-fenoxifenilamino)imidazol(1H-imidazol-2-il)-(2-fenoxi-fenil)-amina, el documento FR-A-1 342 550 describe un procedimiento para la diacetilación de S-triazinas y también desvela el compuesto 2-(N-o-fenoxi-fenil-N-acetil)-amino 4-(N-benzoil)-amino-1,3,5-triazina.

Tomita; Takase; YKKZAJ; Yakugaku Zasshi; 75; 1955; 1077, 1079; Chem. Abstr; 1956; 5618 desvelan la (2-fenoxifenil)-tiazol-2-il-amina.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos heteroarilo que son útiles como inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

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

La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos para su uso en la modulación de reactividad plaquetaria.

La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

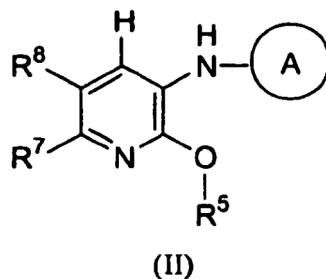
La presente invención también proporciona nuevos derivados tiazol y oxazol para su uso en terapia para otras patologías que son responsables de la modulación de la actividad de P2Y₁.

La presente invención también proporciona el uso de nuevos derivados tiazol y oxazol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tromboembólica u otras.

Estas y otras características de la invención se expondrán de una forma ampliada a lo largo de la divulgación.

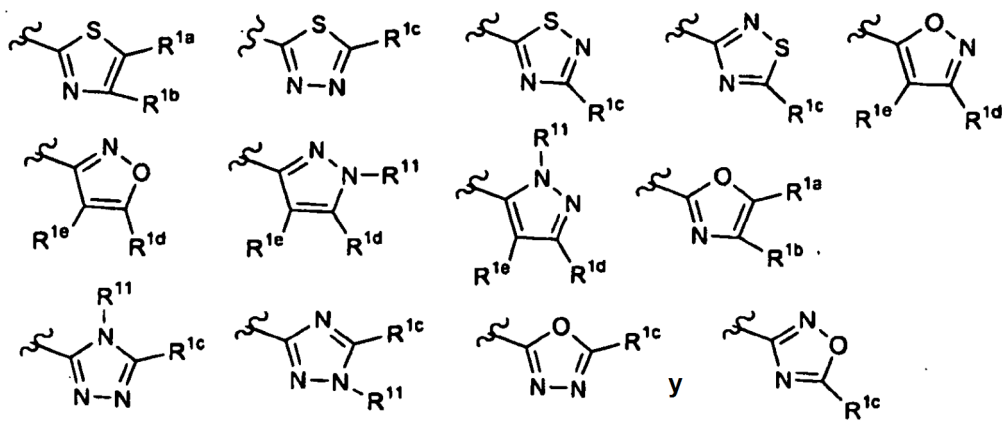
Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En una primera realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):

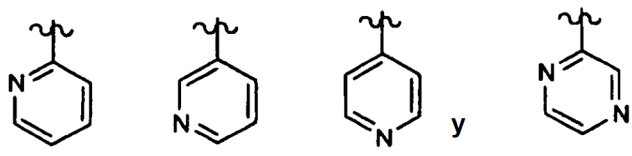


o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

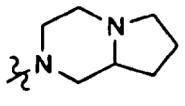
el anillo A se selecciona entre:



como alternativa, el anillo A está sustituido con 0-3 R^1 y se selecciona entre:



R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} son, independientemente cada vez que están presentes, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , Br, CN, CF_3 , $-CF_2CF_3$, $-C(NH_2)=N(OH)$, $C(O)R^c$, $-CH(=NOH)$, $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CON(Me)(CH_2)_2OH$, $-CO$ -morfolin-4-ilo, $-SO_2$ -morfolin-4-ilo, $-S(O)pNR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -adamantilo sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-4 R^b , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-4 R^b , $-(CH_2)_r$ -heterociclo sustituido de 3 a 10 miembros con 0-4 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotienilo, isoindolinilo, 1,4-diazacicloheptanilo, tetrahidroisoquinolilo, y



como alternativa, R^{1a} y R^{1b} o R^{1d} y R^{1e} se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR^{11} , O y S(O)_p, 0-2 carbonilo y 0-1 doble enlace adicional, en la que dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^b ;

como alternativa, dos R^1 se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR^{11} , O y S(O)_p, 0-2 carbonilo y 0-1 doble enlace adicional, en el que dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos 0-3 R^b ;

R^5 es fenilo sustituido con 1-4 R^{5a} ;

R^{5a} es, independientemente cada vez que está presente, F, Cl, Br, I, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-Si(Me)_3$, $Si(alquil\ C_{1-4})_3$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-O-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-C(O)NH-$, alquilo sustituido C_{1-8} con 0-2 R^a , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e ;

como alternativa, dos grupos R^{5a} unidos a dos átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forma un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^e ; R^7 es H, Br, CN, NH_2 , NMe_2 o $-NH(4-OMe-Ph)$; R^8 es H, Br, CN, NMe_2 o $-N(Me)(4-OMe-Ph)$;

R^{11} es, independientemente cada vez que está presente, H, $-COPh$, $-COBn$, $-SO_2Me$, $-SO_2Ph$, $-SO_2Bn$, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 flúor, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^a , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-CHMe$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b o $-(CH_2)_r$ -heterociclo sustituido de 5 a 10 miembros con 0-3 R^b ; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y indolilo;

R^{12} es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 flúor, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^fR^f$, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionado entre pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo,

pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo; en el que dicho alquilo y fenilo están sustituidos con 0-2 R^g; dicho heterociclo de 5 a 10 miembros está sustituido con 0-2 R^g;

R¹³ es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R¹² y R¹³, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR^fO y S(O)_p;

R¹⁴ es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-fenil carbociclo sustituido con 0-3 R^g o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, H, F, OCF₃, CF₃, -(CR^fR^f)_rOR^c, -(CR^fR^f)_rSR^c, CN, -(CR^fR^f)_rNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rC(O)R^c, -(CR^fR^f)_rC(O)OR^c, -(CR^fR^f)_rC(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)R^d, -(CR^fR^f)_rS(O)_pNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rS(O)R^d, -(CR^fR^f)_rS(O)₂R^d, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 flúor, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y S(O)_p, en los que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_r-OR^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CR^fR^f)_rNR¹²R¹³, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, CN, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, NO₂, -SO₂Me, OBn, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^e; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: tienilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidroisoquinolinilo;

R^c es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^e;

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

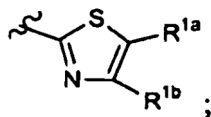
R^e es, independientemente cada vez que está presente, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^f, -(CH₂)_r-C(O)OR^f, -NR¹⁴C(O)R^f, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo,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

como alternativa, dos grupos R^e, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^g; R^f es, independientemente cada vez que está presente, H, F, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

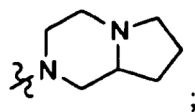
R^g es, independientemente cada vez que está presente, H, =O, OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -NR^fC(O)R^f, -C(O)NR^fR^f, -SO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂-alquilo C₁₋₄, -NR^fSO₂CF₃, -NR^fSO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; Rⁱ es, independientemente cada vez que está presente, H o alquilo C₁₋₆; n, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; p, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2; y r, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En una segunda realización, la presente invención incluye compuestos de de Fórmula (II), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

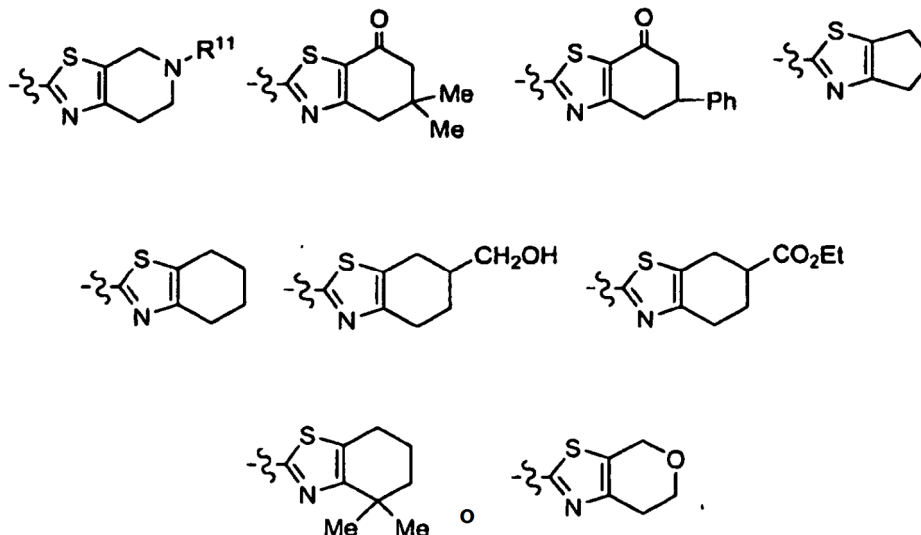
el anillo A es



R^{1a} y R^{1b}, independientemente cada vez que están presentes, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, Br, CN, CF₃, -CF₂CF₃, -C(NH₂)=N(OH), C(O)R^c, -C(O)OR^c, NR¹²R¹³, -C(O)NR¹²R¹³, -CON(Me)(CH₂)₂OH, -SO₂-morfolin-4-ilo, -S(O)_pNR¹²R¹³, -CO-(4-morfolinilo), -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^b; -(CH₂)_r-heterociclo sustituido de 3 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: aziridinilo, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoindolinilo, 1,4-diazacicloheptanilo, tetrahidroisoquinolinilo,



como alternativa, el anillo A es



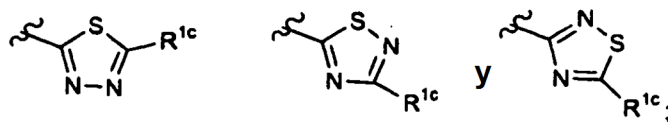
R^{11} es H, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 flúor, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (alquilo C_{1-4}), $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, alquilo C_{1-6} , ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, Bn, $-\text{COPh}$, $-\text{COBn}$, $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{Bn}$, $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^b o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: furanilo, tienilo, tiazolilo y piridilo;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, OH, OMe, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 flúor o $-\text{CO}$ (4-morfolinilo);

R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} , F, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OMe, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, CO_2H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CO_2Me , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, CO_2Et , CN, $-\text{CH}_2\text{NHMe}$, $-\text{CH}_2\text{NHEt}$, $-\text{CH}_2\text{NHBn}$, NMe_2 , $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Et}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Bn}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Et}$, NO_2 , $-\text{SO}_2\text{Me}$, OBn, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo o morfolinilmetilo.

En una tercera realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

el anillo A se selecciona entre:

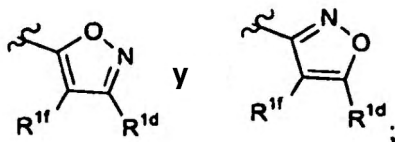


R^{1c} es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , C_{2-6} alquinilo sustituido con 0-2 R^a , Br, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(\text{CH}_2)_r$ -adamantilo sustituido con 0-2 R^b , $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-(\text{CH}_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-3 R^b , $-\text{C}(\text{Me})_2(\text{CH}_2)_r$ -piperazinilo sustituido con 0-3 R^b , $-\text{C}(\text{Me})_2(\text{CH}_2)_r\text{CO}$ -piperazinilo sustituido con 0-3 R^b , $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b ; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: azetidino, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piperdinilo, piperazinilo, benzotienilo, isoindolinilo y tetrahidroisoquinolinilo;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con 1-5 flúor, SPh, fenoxi sustituido con 0-2 R^e o benzoxi sustituido con 0-2 R^e ; R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-4} , F, Cl, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CN, $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, NO_2 , $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $\text{CH}(\text{Ph})_2$, $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^e , $-(\text{CH}_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-3 R^e , $-(\text{CH}_2)_r$ -furilo sustituido con 0-2 R^e , $-(\text{CH}_2)_r$ -tienilo sustituido con 0-2 R^e , $-(\text{CH}_2)_r$ -tiazolilo sustituido con 0-2 R^e , $-(\text{CH}_2)_r$ -imidazolilo sustituido con 0-2 R^e , piperazinilo sustituido con 0-2 R^e , o $-(\text{CH}_2)_r$ -piridinilo sustituido con 0-2 R^e ; y R^e es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} , F, Cl, CN o Bn.

En una cuarta realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

el anillo A se selecciona entre:



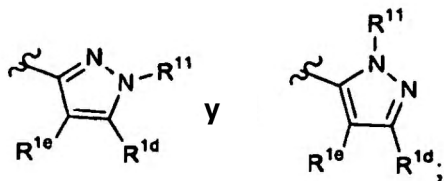
5 R^{1d} y R^{1e} son, independientemente cada vez que están presentes, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-3 R^b , $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: tienilo, isoxazolilo, benzotienilo y 1,3-benzodioxolilo;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, OMe o $N(Me)Bn$; y

10 R^b es, independientemente cada vez que está presente, Me, F, Cl, Br, CH_2OH , CF_3 , $-CH_2NMe_2$, $-CH_2N(Me)Bn$, CN, NO_2 , $-SO_2Me$, $2-CH_2NH_2-Ph$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -fenilo, $-(CH_2)_r$ -pirrolidinilo, $-(CH_2)_r$ -tetrazolilo, $-(CH_2)_r$ -piperidinilo, $-(CH_2)_r$ -azepanilo, $-(CH_2)_r$ -morfolinilo, $-(CH_2)_r$ -piperazinilo, $-(CH_2)_r$ -(4-Bn-piperazinil) o $-(CH_2)_r$ -tetrahydroisoquinolinilo.

15 En una quinta realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

el anillo A se selecciona entre:



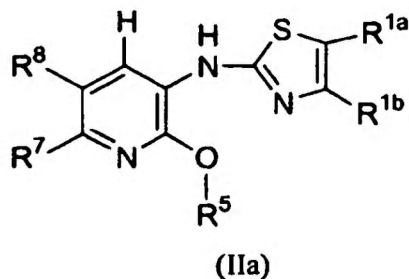
20 R^{1d} y R^{1e} son, independientemente cada vez que están presentes, CN, $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$ o $-C(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a o $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b ;

R^{11} es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 flúor, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-CHMe$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: furanilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo y indolilo;

25 R^a es, independientemente cada vez que está presente, OR^c , SR^c , $-C(O)OR^c$, $-(CR^fR^f)_rNR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^{12}R^{13}$ o alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 flúor; y

R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CF_3 , $-OCF_3$, CN, $-(CR^fR^f)_rNR^{12}R^{13}$, $-CH_2NMe_2$, NO_2 , o $-SO_2Me$.

En una sexta realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIa):

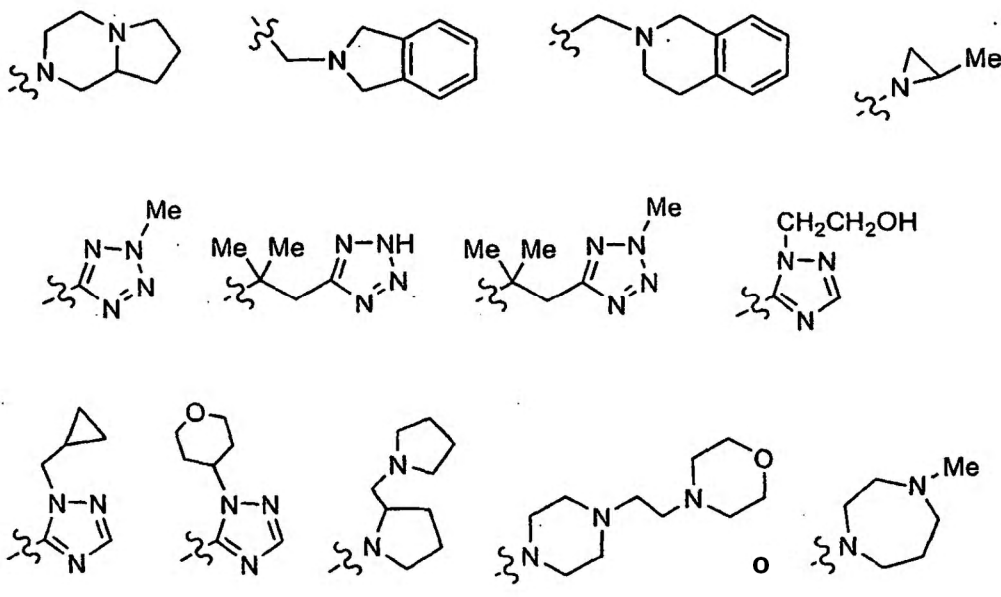


30

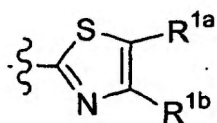
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

35 R^{1a} es H, Me, Et, *i*-Pr, neopentilo, vinilo, 1-Me-vinilo, ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, Br, CF_3 , $-C(NH_2)=N(OH)$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OMe$, COMe, CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2Et$, CN, $-N(Me)Et$, $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, $-N(Me)CH_2CH_2NMe_2$, $-N(Me)CH_2CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2NHEt$, $-CH_2NH(t-Bu)$, $-CH_2NH$ -neopentilo, $-CH_2NHBn$, $-CH_2N(Me)Et$, $-CH_2N(Me)Pr$, $-CH_2N(Me)(i-Bu)$, $-CH_2N(Me)(t-Bu)$, -

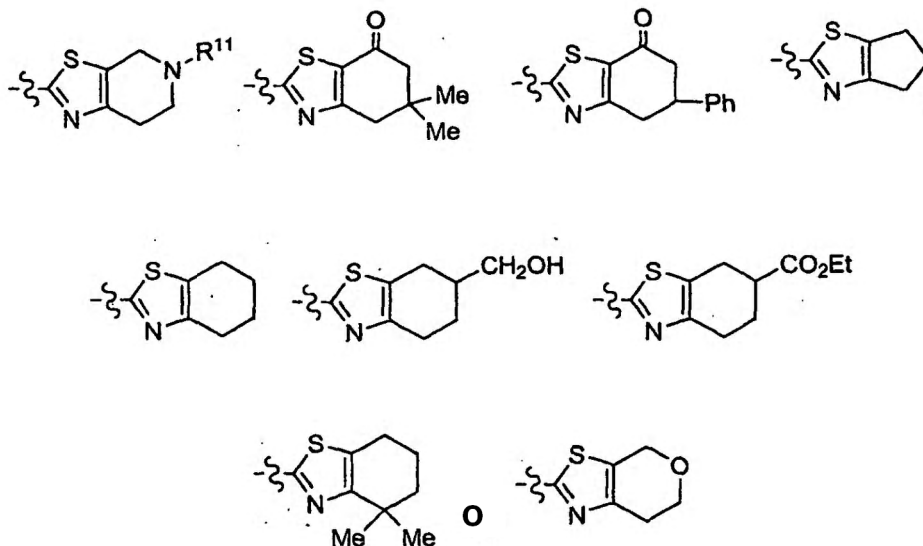
CH₂N(Me)ciclohexilo, -CH₂N(Me)Ph, -CH₂N(Me)Bn, -CH₂N(*i*-Pr)Bn, -CH₂N(*t*-Bu)Bn, -CH₂N(Me)CH(Me)Ph, -
 CH₂N(Me)(CH₂)₂Ph, -CH₂N(Me)(CH₂)₃Ph, -CH₂N(Me)(CH₂-piridin-3-ilo), -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -
 CONHPr, -CONH-neopentilo, -CONHPh, -CONHBn, -CONH(CH₂-piridin-2-ilo), -CONH(CH₂-piridin-3-ilo), -
 CONH(CH₂CH₂-piridin-3-ilo), -CH₂CONHBn, -CON(Me)₂, -CON(Me)Et, -CON(Me)Pr, -CON(Me)(*t*-Bu), -
 CON(Me)Bn, -CON(Me)(CH₂)₂OH, -CON(Me)(CH₂)₂Ph, -CON(Me)(CH₂)₃Ph, -CON(Me)(CH₂-piridin-3-ilo), -
 CH₂CON(Me)Et, -SO₂-morfolin-4-ilo, -SO₂NHEt, -SO₂NHBn, -SO₂N(Me)Et, -SO₂N(Me)Bn, -SO₂N(Bn)₂, Ph, 2-
 Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-(*i*-Pr)-Ph, 4-(*t*-Bu)-Ph, 2-F-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 2-OH-Ph, 3-OH-Ph, 4-OH-Ph,
 4-CH₂OH-Ph, 3-(CH₂CH₂CH₂OH)-Ph, 4-(CH₂CH₂CH₂OH)-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph,
 2-CH₂OMe-Ph, 3-NMe₂-Ph, 4-NMe₂-Ph, 2-(CH₂NHMe)-Ph, 3-(CH₂NHMe)-Ph, 4-(CH₂NHMe)-Ph, 2-(
 CH₂NHBn)-Ph, 3-(CH₂NHBn)-Ph, 4-(CH₂NHBn)-Ph, 2-(CH₂NMe₂)-Ph, 3-(CH₂NMe₂)-Ph, 4-(CH₂NMe₂)-Ph, 2-(
 CH₂N(Me)Bn)-Ph, 3-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 4-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 3-(CH₂CH₂CH₂N(Me)Et)-Ph, 4-(
 CH₂CH₂CH₂N(Me)Et)-Ph, 3-CO₂H-Ph, 4-CO₂H-Ph, 3-CO₂Me-Ph, 4-CO₂Me-Ph, 3-(CH₂CH₂CO₂H)-Ph, 4-(
 CH₂CH₂CO₂H)-Ph, 3-(CH₂CH₂CO₂Me)-Ph, 2-CN-Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 4-SO₂Me-Ph, 2-OBn-Ph, 3-OBn-Ph, 4-
 OBn-Ph, 3-(OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂)-Ph, 4-(OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂)-Ph, 2,4-diF-Ph, 3,5-diF-Ph, 2-F-4-Me-Ph,
 2-F-4-OMe-Ph, 3-F-4-OMe-Ph, 2-(CH₂NMe₂)-4-OMe-Ph, 3-(CH₂NHMe)-4-OMe-Ph, 2-(CH₂NHBn)-4-OMe-Ph,
 2-(CH₂N(Me)Bn)-4-OMe-Ph, 3,4,5-triOMe-Ph, pirroli-din-1-ilo, 2-(CH₂OMe)-pirrolidin-1-ilo, 3-(N(Me)COMe)-
 pirrolidin-1-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 3-Me-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-Me-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-Ph-1,2,4-
 oxadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-(*i*-Pr)-1,2,4-triazol-3-ilo, piperidin-1-ilo, 4-OH-piperidin-
 1-ilo, 3-OMe-piperidin-1-ilo, 4-CH₂OH-piperidin-1-ilo, 2-(CH₂CH₂OH)-piperidin-1-ilo, 4-(CH₂CH₂OH)-piperidin-1-
 ilo, 2-(CH₂NMe₂)-piperidin-1-ilo, 2-CO₂Et-piperidin-1-ilo, 3-CO₂Et-piperidin-1-ilo, 4-CO₂Et-piperidin-1-ilo, 3-
 CONH₂-piperidin-1-ilo, 4-CONH₂-piperidin-1-ilo, 3-CON(Et)₂-piperidin-1-ilo, -N(Me)(1-Me-piperidin-4-ilo), 4-(
 pirrolidin-1-ilo)-piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-Me-piperazin-1-ilo, 4-Et-piperazin-1-ilo, 4-*i*-Pr-piperazin-1-ilo; 4-(
 CH₂CH₂OH)-piperazin-1-ilo, 4-(CH₂CH₂OCH₂CH₂OH)-piperazin-1-ilo, 4-COMe-piperazin-1-ilo, 4-CO₂Et-
 piperazin-1-ilo, 4-Bn-piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, -N(Me)(1-Me-pirrolidin-3-ilo), -N(Me)-CH₂-piridin-3-
 ilo, -N(Me)-CH₂-piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo, -CH₂-morfolin-4-ilo, -CO-morfolin-4-ilo, 2-OMe-pirimidin-5-ilo, 1,3-
 benzodioxol-4-ilo.



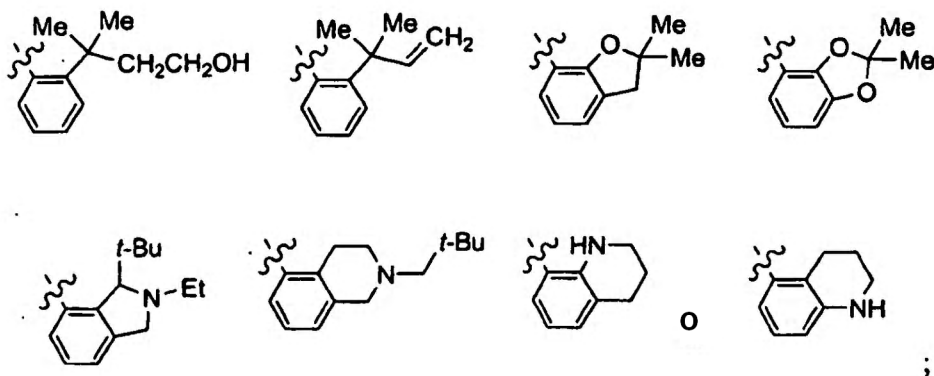
R^{1b} es H, Me, Et, *i*-Pr, *i*-Bu, *t*-Bu, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CH₂OH, -C(Me)₂CH₂OH, -C(Me)₂(CH₂)₂OH,
 -CH₂OMe, -CH₂OEt, CH₂O(*i*-Bu), -CH₂O(CH₂)₂OMe, CO₂Et, -CH₂CO₂(*i*-Pr), -(CH₂)₂CO₂Me, -(CH₂)₂CO₂Et, -C
 (Me)₂CH₂CO-morfolin-4-ilo, -C(Me)₂CO₂H, -C(Me)₂CO₂Me, -C(Me)₂CH₂CO₂H, -C(Me)₂CH₂CO₂Et, -C(Me)₂
 (CH₂)₂CO₂H, -C(Me)₂(CH₂)₃CO₂H, CN, -C(Me)₂CH₂CN, CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH(*i*-Bu)NH₂, -CH₂NMe₂, -C
 (Me)₂CH₂N(Me)Et, -C(Me)₂(CH₂)₂N(Me)Et, -C(Me)₂(CH₂)₂N(Me)(*i*-Bu), -CH₂OCH₂CH₂NEt₂, -CONHMe, -CON-
 HEt, -CONHPr, -CONH(*t*-Bu), -CONH-neopentilo, -CONHPh, -CONHBn, -CONMe₂, -CON(Me)(*t*-Bu), -
 CON(Me)Bn, -C(Me)₂CON(Me)Et, -C(Me)₂CH₂CONH₂, -C(Me)₂CH₂CONHEt, -C(Me)₂CH₂CONHBn, -
 C(Me)₂CH₂CON(Me)Et, -C(Me)₂CH₂CON(Me)(*i*-Bu), -C(Me)₂CH₂CON(Me)Bn, -CH(*i*-Bu)NHCO₂(*t*-Bu), Ph, 4-Me-
 Ph, 3-F-Ph, 2-CH₂OH-Ph, 3-CH₂OH-Ph, 4-CH₂OH-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 2-(CH₂NHEt)-Ph, 2-
 (CH₂NHBn)-Ph, 2-(CH₂NMe₂)-Ph, 2-(CH₂N(Me)Et)-Ph, 2-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 3-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 4-
 (CH₂N(Me)Bn)-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 4-CF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-CN-Ph, 2-NO₂-Ph, 3-NO₂-Ph, 4-NO₂-Ph, -
 C(Me)₂(CH₂)₂(pirrolidin-1-ilo), -CH₂OCH₂(1-Me-piperidin-3-ilo), -CH₂OCH₂(1-Me-piperidin-4-ilo),
 como alternativa.



es



5 R^5 es 2-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-OCF₃-Ph, 2-CO₂Me-Ph.

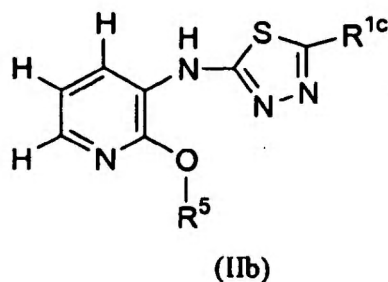


10 R^7 es H, Br, CN, NH₂, NHMe, NMe₂ o -NH(4-OMe-Ph);
 R^8 es H, Br, CN, NHMe, NMe₂ o -N(Me)(4-OMe-Ph); y
 R^{11} es H, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, isopentilo, -CH₂CH(Me)Et, -CH₂CH(Et)₂, -CH₂CH₂CMe₃, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, -(CH₂)₂OH, Bn, -COMe, -COPh, -COBn, -SO₂Me, -SO₂Ph, -SO₂Bn, Bn, 2-Me-Bn, 3-Me-Bn, 3-OH-Bn, 4-OH-Bn, 2-OMe-Bn, 3-OMe-Bn, 4-OMe-Bn, 2-F-Bn, 3-OCF₃-Bn, 3-CN-Bn, 4-CN-Bn, fenetilo, 2-furanilmetilo, 3-furanilmetilo, 3-piridilmetilo o 4-piridilmetilo.

En una séptima realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (IIa), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

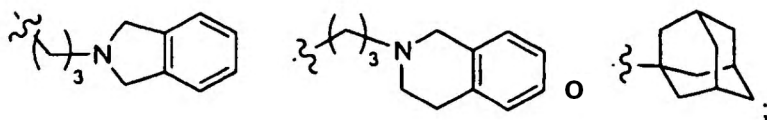
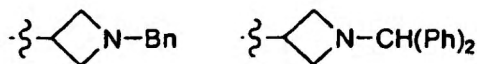
15 R^6 es 2-*t*-Bu-Ph;
 R^7 es H; y
 R^8 es H.

En una octava realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIb):



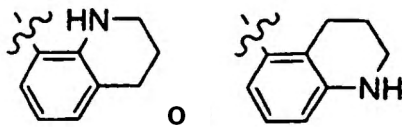
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

R^{1c} es H, *i*-Pr, *t*-Bu, neopentilo, ciclopropilo, 1-Ph-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-NHBn-ciclohexilo, 4-N(Me)Bn-ciclohexilo, -CH₂OBn, -CH₂O(CH₂)₂OMe, CO₂H, CO₂Et, -C(Me)₂(CH₂)₂CO₂Me, -CH₂N(Me)Bn, -(CH₂)₃N(Me)Bn, -C(Me)₂(CH₂)₃N(Me)Bn, -CON(Me)Bn, -C(Me)₂CH₂CON(Me)Bn, -C(Me)₂(CH₂)₂CON(Me)Bn, Ph, fenetilo, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 3-OH-Ph, 2-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 4-F-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-CF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-CN-Ph, 3-NMe₂-Ph, 4-NMe₂-Ph, 2-CH₂NMe₂-Ph, 3-CH₂NMe₂-Ph, 4-CH₂NMe₂-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-Ph-Ph, 3,5-diCl-Ph, 4-(imidazol-1-il)-Ph, 3-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph, 4-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph, 4-F-Bn, 4-OMe-Bn, 4-NMe₂-Bn, naft-2-ilo, 1-Bn-pirrolidin-3-ilo, tien-2-ilo, -CH₂-tien-2-ilo, 1-Me-pirrol-2-ilo, 2,5-diMe-furan-3-ilo, isoxazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-neohexil-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-ciclohexil)-4-Me-piperidin-4-ilo, 2-Ph-piperidin-4-ilo, 1-Me-2-Ph-piperidin-4-ilo, 1-Bn-piperidin-3-ilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo, 1-Bn-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2-Cl-Bn)-piperidin-4-ilo, 1-(2-Cl-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(3-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(4-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2,4-diF-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2,5-diF-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2,6-diCl-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-naft-1-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-furan-3-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-tien-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-tiazol-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-pirid-2-il)-4-Me-piperid-4-ilo, 1-(CH₂-pirid-3-il)-4-Me-piperid-4-ilo, 1-(1-Bn-piperid-4-il)-piperid-4-ilo, -CH₂-(4-Bn-piper-azin-1-ilo), -(CH₂)₃-(4-Bn-piperazin-1-ilo), -C(Me)₂(CH₂)₃-(4-Bn-piperazin-1-ilo), -C(Me)₂(CH₂)₂CO(4-Bn-piperazin-1-il).

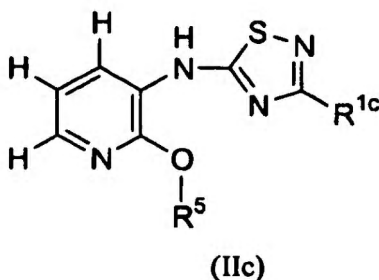


y

R⁵ es 2-*t*-Bu-Ph, 2-Br-Ph, 2-CO₂Me-Ph, 3-CO₂Et-Ph.

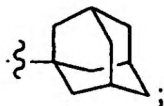


En una novena realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIc):

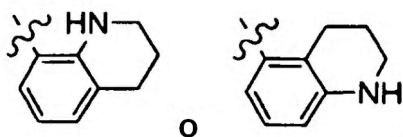


o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

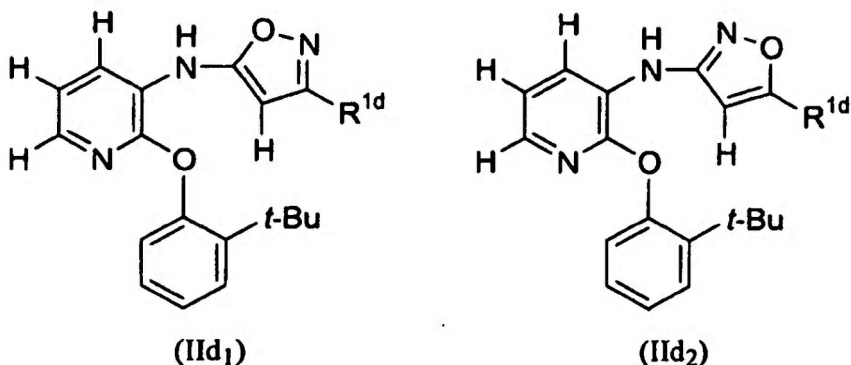
R^{1c} es Me, *i*-Pr, *t*-Bu, ciclopropilo, Br, CF_3 , $-CH_2OPh$, $-CH_2O(4-t-Bu-Ph)$, $-CH_2O(2-Cl-Ph)$, $-CH_2O(4-Cl-Ph)$, $-CH_2SPh$, $-CH_2N(Me)Bn$, Ph, 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 3-OH-Ph, 4-OMe-Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 4-Cl-Ph, 3- CF_3 -Ph, 4- CF_3 -Ph, 3- NO_2 -Ph, 4- SO_2Me -Ph, 3-Cl-4-F-Ph, 3,4-diOMe-Ph, 3,5-diOMe-Ph, 3,5-diCl-Ph, 2,6-diCl-Bn, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2,6-diCl-piridin-4-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, pirazin-2-ilo, $-CH_2-1-(1,2,4-triazol-1-ilo)$, 1-Bn-piperidin-4-ilo, $-CH_2$ -piperidin-1-ilo, $-CH_2-4-Bn-piperazin-1-ilo$, benzo[b]tien-3-ilo o



y
 R^5 es 2-*t*-Bu-Ph, 2-Br-Ph, 2- CO_2Me -Ph, 3- CO_2Et -Ph.



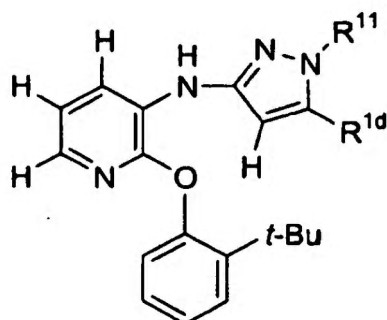
En una décima realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II_{d1}) o Fórmula (II_{d2}):



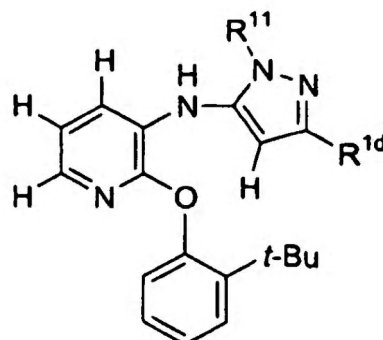
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

R^{1d} es, independientemente cada vez que está presente, $-CH(OMe)_2$, $-CH_2N(Me)Bn$, CO_2Et , $-CON(Me)Bn$, Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 3- CH_2OH -Ph, 3- CH_2NMe_2 -Ph, 4- CF_3 -Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 3- NO_2 -Ph, 4- NO_2 -Ph, 4- SO_2Me -Ph, 4-ciclohexil-Ph, 4-Ph-Ph, 3- $CH_2N(Me)Bn$ -Ph, 3-(CH_2 -piperidin-1-il)-Ph, 3-(CH_2 -morfolin-4-il)-Ph, CH_2 -piperazin-1-il)-Ph, 3-(CH_2 -(4-Me-piperazin-1-il))-Ph, 2,4-diMe-Ph, 3-Me-4-Cl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 2-F-4-Br-Ph, 3- NO_2 -4-Cl-Ph, 2-F-4-(2- CH_2NMe_2 -Ph)-Ph, 2-F-4-(pirrolidin-1-il)-Ph, 4-(1H-tetrazol-5-il)-Ph, 2-F-4-(piperidin-1-il)-Ph, 2-F-4-(1-azepanil)-Ph, 2-F-4-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph, 2-F-4-Cl-5-Me-Ph, naft-2-ilo, 3-Ph-isoxazol-5-ilo, 3-Ph-5-Me-isoxazol-4-ilo, 5-Ph-tien-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, o 3-(CH_2 -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-Ph.

En una undécima realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIe₁) o Fórmula (IIe₂):



(IIe1)



(IIe2)

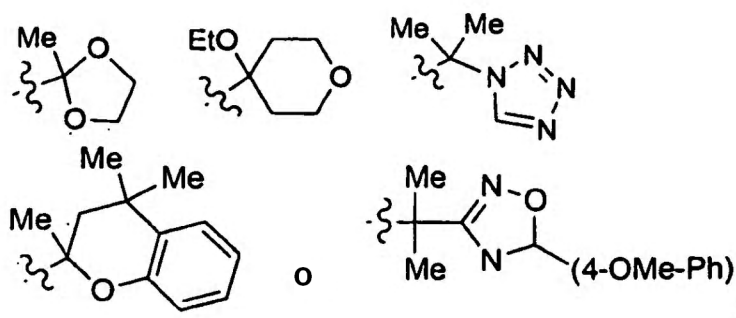
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

R^{1d} es, independientemente cada vez que está presente, CN, CO₂Et, CONMe₂, Ph, 2-F-Ph, o 4-CF₃-Ph; y R¹¹ es, independientemente cada vez que está presente, H, Me, *n*-Bu, neohexilo, -CH₂CH=C(Me)₂, -(CH₂)₂OMe, -(CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂SEt, -(CH₂)₂S(*i*-Pr), -(CH₂)₃SMe, -(CH₂)₃N(Me)₂, -(CH₂)₂O(CH₂)₂Cl, -(CH₂)₂O(4-Cl-Ph), -CH₂-ciclopropilo, Ph, Bn, 2-Cl-Bn, 3-Cl-Bn, 2-Br-Bn, 4-Br-Bn, 4-CF₃-Bn, 4-SMe-Bn, 2-F-6-Cl-Bn, 2-Cl-4-F-Bn, 2-F-4-Br-Bn, 3,5-diCl-Bn, -CHMe-Ph, fenetilo, 4-Cl-fenetilo, -CH₂-tien-2-ilo, -(CH₂)₂-tien-2-ilo, -(CH₂)₂-tien-3-ilo, -(CH₂)₂-(4-Me-tiazol-5-ilo), -CHMe-furan-2-ilo, -(CH₂)₂-piridin-2-ilo, -(CH₂)₂-piridin-4-ilo, o -(CH₂)₂-indol-3-ilo.

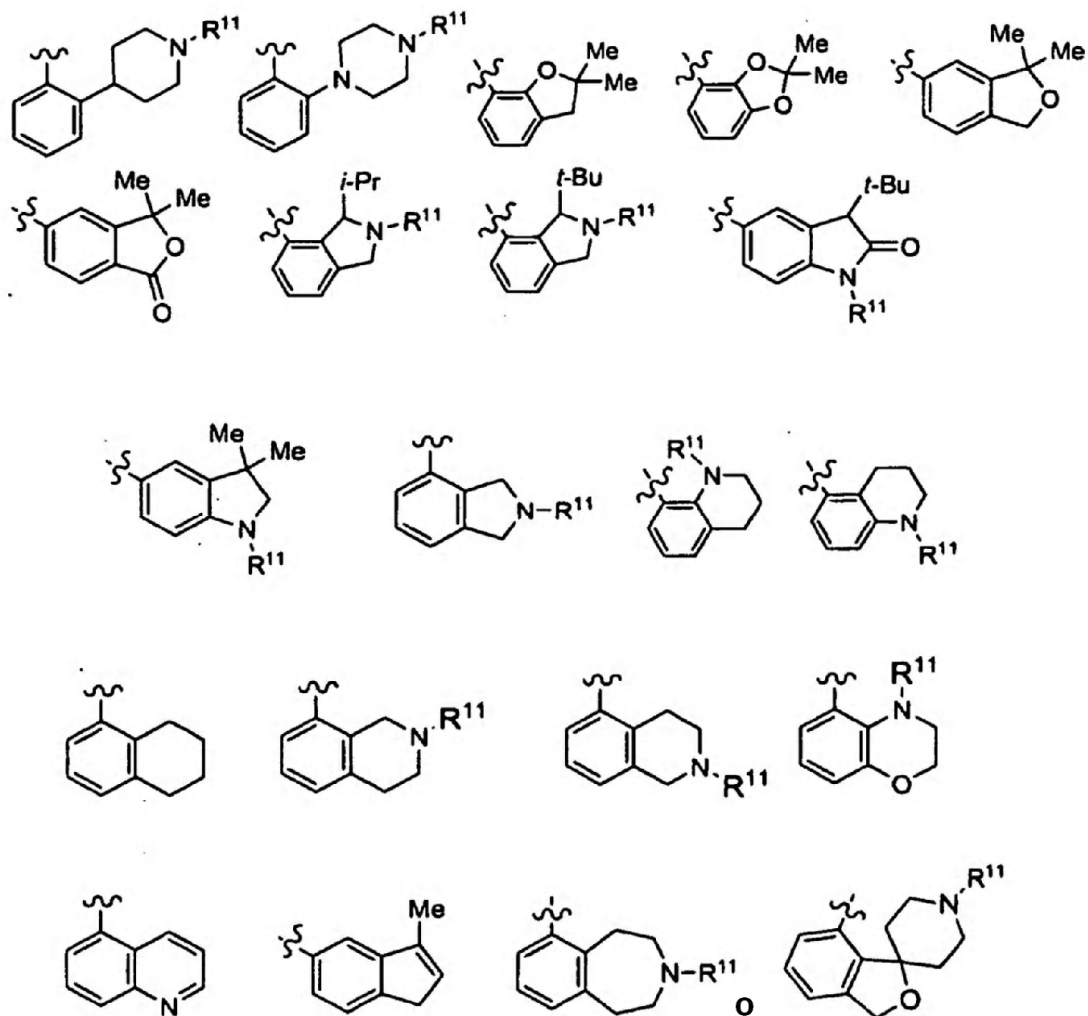
En una duodécima realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

R⁵ es un fenilo sustituido con 1-2 R^{5a},

R^{5a} es, independientemente cada vez que está presente, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, C₁₋₈ alquilo, alquenilo C₂₋₈, OH, alquilo C₁₋₄, SMe, S(*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -C(Me)₂OPr, -CHMeO, -(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂OBu, -C(Me)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Me)(OMe)CH₂OMe, -C(Me)₂O(CH₂)₂N(*i*-Bu)₂, -C(Me)₂O(CH₂)₂S(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(furan-2-ilmetilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(piridin-2-il), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(piridin-2-ilo), -C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(*t*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(*t*-Bu), -C(Et)₂OH, -C(Pr)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, -C(Et)₂OPr, COMe, CPh, CO₂Me, CO₂Et, -NH(*i*-Bu), -CH=CHCO₂(*t*-Bu), -OCH₂CO₂(*t*-Bu), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, Ph, Bn, naftilo, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 1-piperidinilo, -SiMe₃.

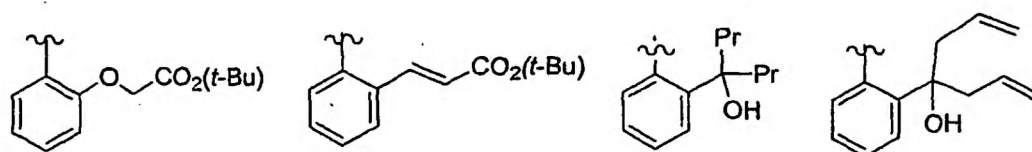


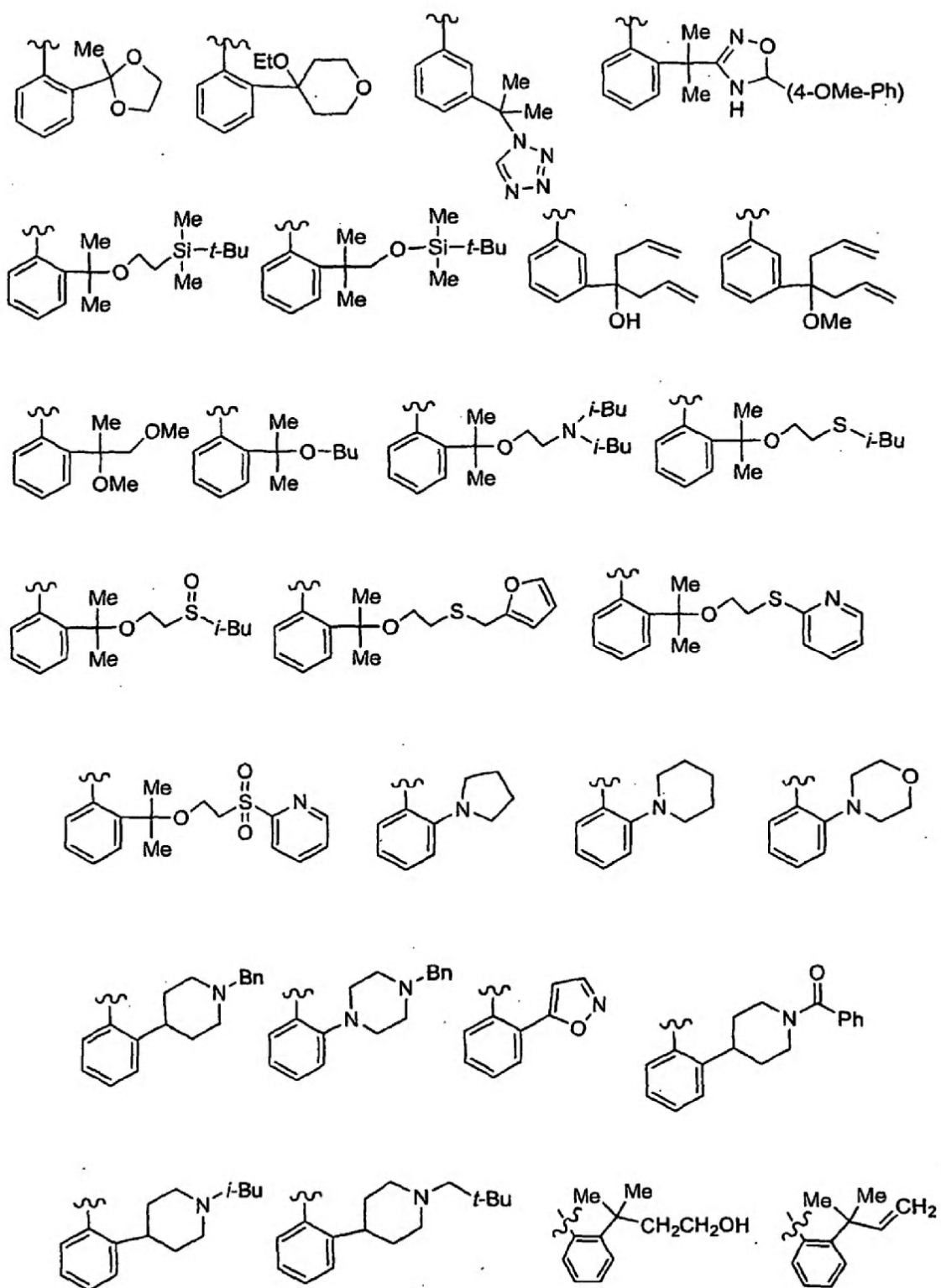
como alternativa, R⁵ es:

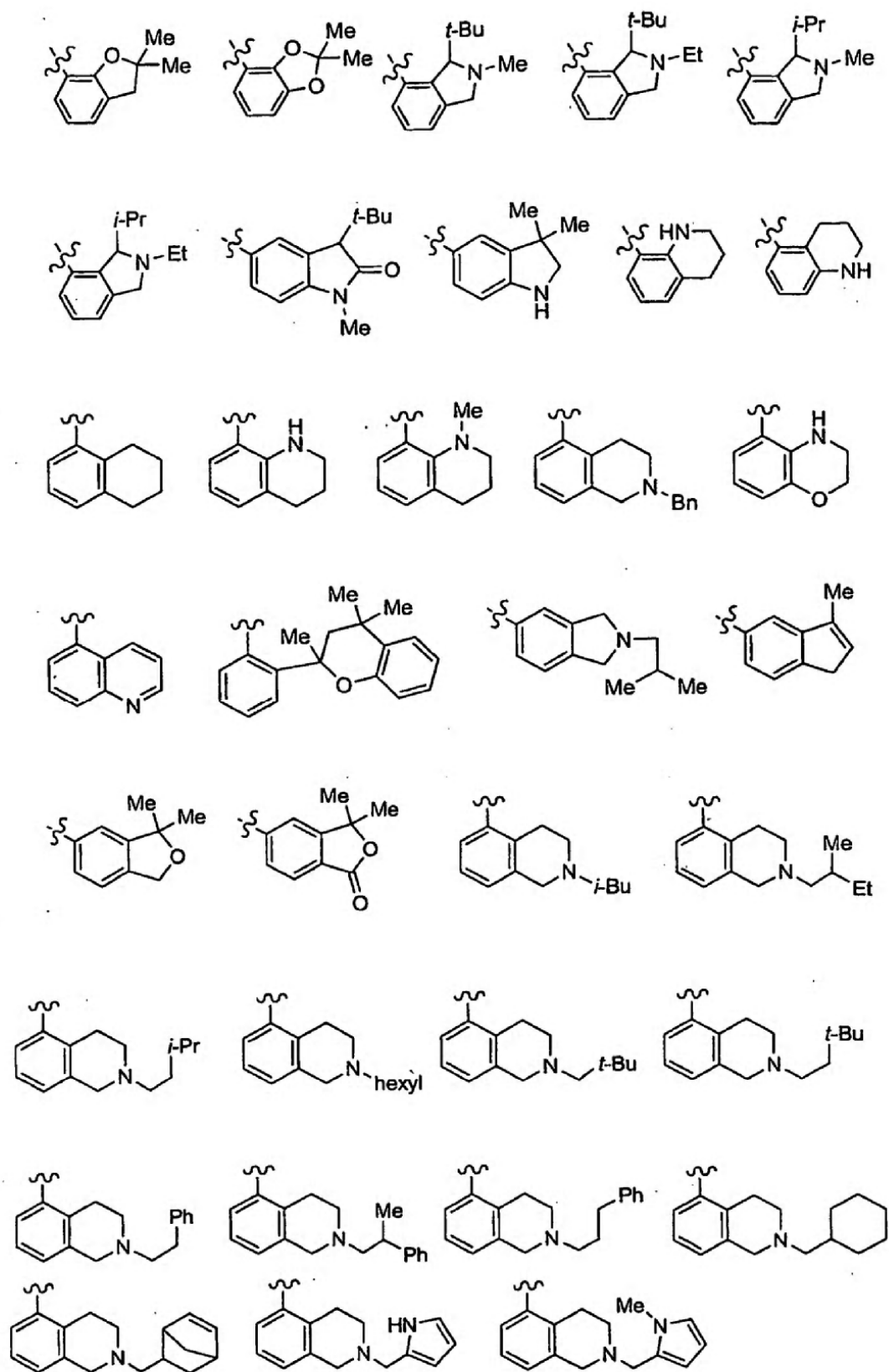


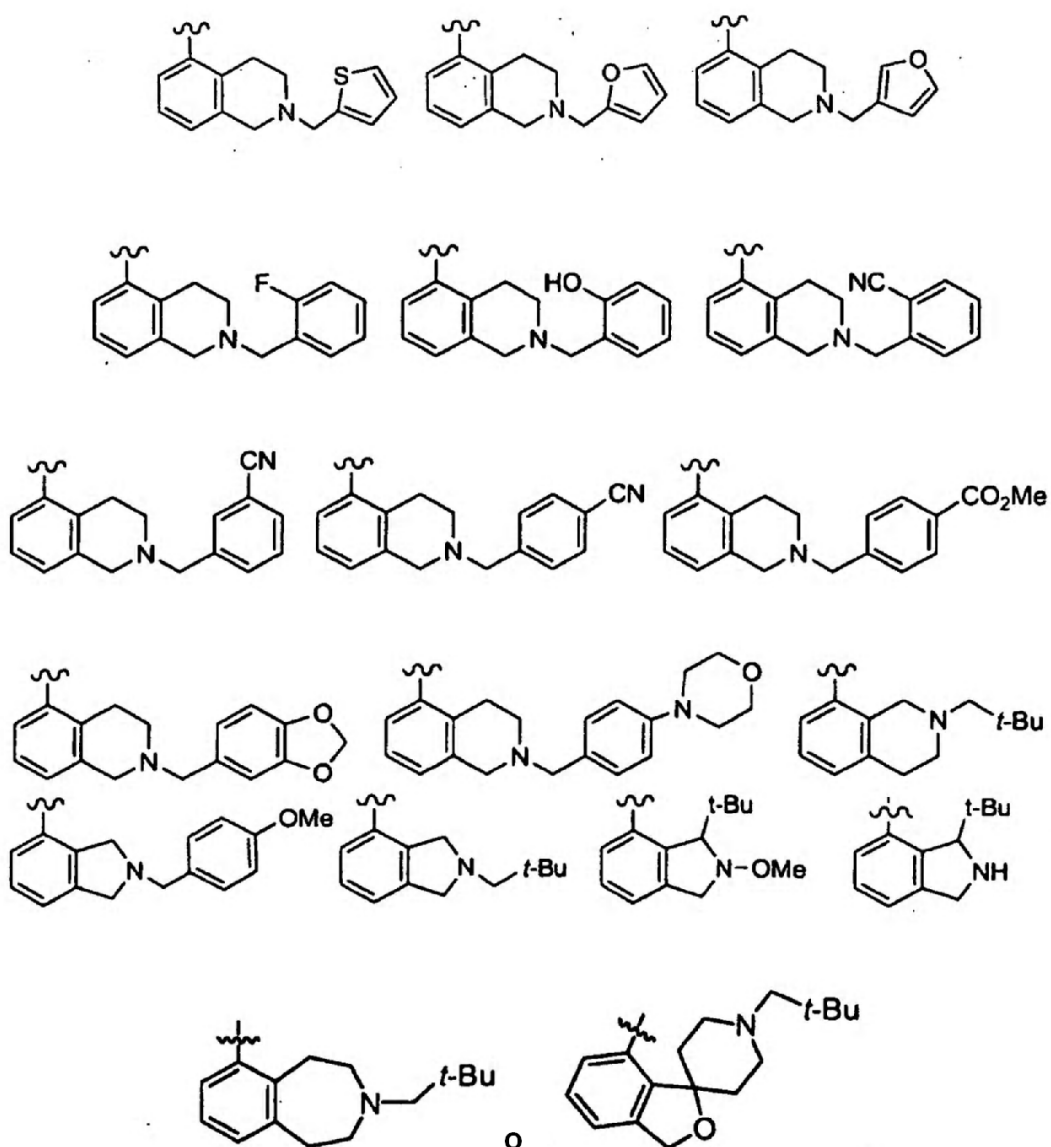
En una decimotercera realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que:

R^5 es 2-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-Br-Ph, 2-OCF₃-Ph, 2-CO₂Me-Ph, 3-CO₂Et-Ph.



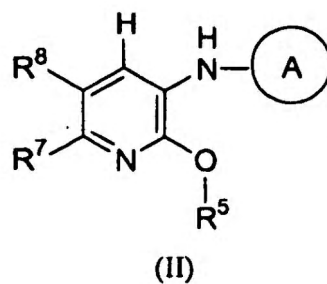






En una decimocuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

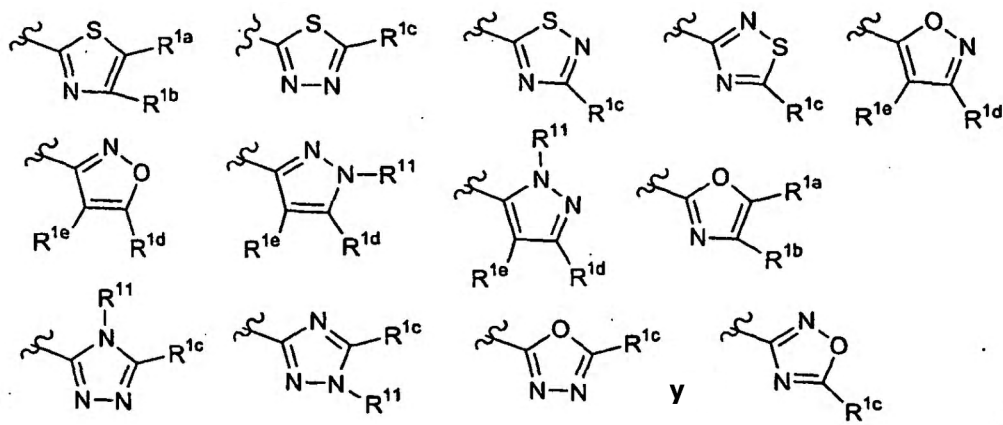
En otra realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II):



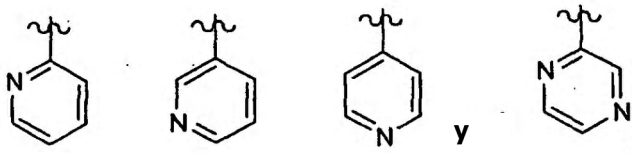
5

o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

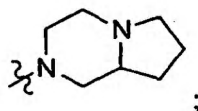
el anillo A se selecciona entre:



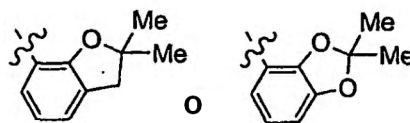
como alternativa, el anillo A está sustituido con 0-3 R^1 y se selecciona entre:



R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} son independientemente cada vez que están presentes, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , Br, CN, CF_3 , $-CF_2CF_3$, COH, $-CH(=NOH)$, $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CON(Me)(CH_2)_2OH$, $-CO$ -morfolin-4-ilo, $-SO_2$ -morfolin-4-ilo, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -adamantilo sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-4 R^b , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-4 R^b , $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^b y se seleccionan entre: azetidino, pirrolidino, furano, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotienilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo, y



como alternativa, dos R^1 en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-2 carbonilo y 0-1 doble enlace adicional, en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^b ; R^5 es 2-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-Br-Ph, 2-OCF₃-Ph, 3-CO₂Et-Ph.



R^7 es H, Br, CN, NH_2 , NMe_2 o $-NH(4-OMe-Ph)$;

R^8 es H, Br, CN, NMe_2 o $N(Me)(4-OMe-Ph)$;

R^{11} es, independientemente cada vez que está presente, H, $-COPh$, $-COBn$, $-SO_2Me$, $-SO_2Ph$, $-SO_2Bn$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^a , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-CHMe$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b y se selecciona entre: furano, tienilo, tiazolilo, piridinilo e indolilo;

R^{12} es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionado entre pirrolidinilo, furano, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo;

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

R^a es, independientemente cada vez que está presente, OH, OR^c , SR^c , $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-CO$ -4-morfolin-4-ilo;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CF_3 , $-OCF_3$, $-CH_2OH$, OH, OMe, $-CH_2OMe$, $-(CH_2)_rC(O)OR^c$, $-(CH_2)_rNR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{12}R^{13}$, CN, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, NO_2 , $-SO_2Me$, OBn, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_r$ -

naftilo sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_r-heterociclo sustituido de 5 a 10 miembro con 0-4 R^e y seleccionado entre: tienilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo o tetrahydroisoquinolinilo;

R^c es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^e;

R^e es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C₁₋₄, OMe, F, Cl, -CH₂NH₂, CN, Ph o Bn;

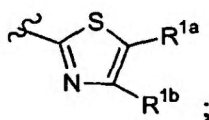
n, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

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

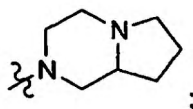
r, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), en la que:

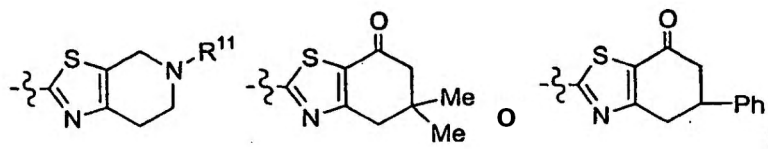
el anillo A es



R^{1a} y R^{1b}, independientemente cada vez que están presentes, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, Br, CN, CF₃, -CF₂CF₃, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -CON(Me)(CH₂)₂OH, -SO₂-morfolin-4-ilo, -S(O)_pNR¹²R¹³, -CO-(4-morfolinilo), -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^b; -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b y seleccionado entre: pirrolidinilo, furanilo, triazolilo, tetrazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoindolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y



como alternativa, el anillo A es



R¹¹ es H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₂OH, Bn, -COPh, -COBn, -SO₂Me, -SO₂Ph o -SO₂Bn;

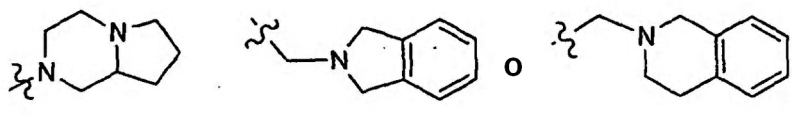
R^a es, independientemente cada vez que está presente, OH, OMe, -C(O)OR^c, NR¹²R¹³, -C(O)NR¹²R¹³ o -CO(4-morfolinilo); y

R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C₁₋₄, F, CF₃, -OCF₃, -CH₂OH, OH, OMe, -CH₂OMe, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, CO₂Me, CO₂Et, CN, -CH₂NHMe, -CH₂NHEt, -CH₂NHBn, -CH₂NMe₂, -CH₂N(Me)Et, -CH₂N(Me)Bn, NO₂, -SO₂Me o OBn.

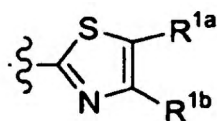
En otra realización, la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

R^{1a} es H, Me, Br, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -CH₂OMe, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂Et, CN, -CH₂NHEt, -CH₂NH(*t*-Bu), -CH₂NH-neopentilo, -CH₂NHBn, -CH₂N(Me)Et, -CH₂N(Me)Pr, -CH₂N(Me)(*t*-Bu), -CH₂N(Me)ciclohexilo, -CH₂N(Me)Ph, -CH₂N(Me)Bn, -CH₂N(*i*-Pr)Bn, -CH₂N(*t*-Bu)Bn, -CH₂N(Me)CH(Me)Ph, -CH₂N(Me)(CH₂)₂Ph, -CH₂N(Me)(CH₂)₃Ph, -CH₂N(Me)(CH₂-piridin-3-ilo), -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHPr, -CONH-neopentilo, -CONHPh, -CONHBn, -CONH(CH₂-piridin-2-ilo), -CONH(CH₂-piridin-3-ilo), -CONH(CH₂CH₂-piridin-3-ilo), -CH₂CONHBn, -CON(Me)₂, -CON(Me)Et, -CON(Me)Pr, -CON(Me)(*t*-Bu), -CON(Me)Bn, -CON(Me)(CH₂)₂OH, -CON(Me)(CH₂)₂Ph, -CON(Me)(CH₂)₃Ph, -CON(Me)(CH₂-piridin-3-ilo), -CH₂CON(Me)Et, -SO₂-morfolin-4-ilo, -SO₂NHEt, -SO₂NHBn, -SO₂N(Me)Et, -SO₂N(Me)Bn, -SO₂N(Bn)₂, Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 4-CH₂OH-Ph, 3-OH-Ph, 4-OH-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 2-CH₂OMe-Ph, 2-(CH₂NMe₂)-Ph, 2-(CH₂NHMe)-Ph, 3-(CH₂NHMe)-Ph, 4-(CH₂NHMe)-Ph, 2-(CH₂NHBn)-Ph, 3-(CH₂NHBn)-Ph, 4-(CH₂NHBn)-Ph, 3-(CH₂NMe₂)-Ph, 4-(CH₂NMe₂)-Ph, 2-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 3-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 4-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 3-CO₂Me-Ph, 4-CO₂Me-Ph, 2-CN-Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 4-SO₂Me-Ph, 3-OBn-Ph, 4-OBn-Ph, 3-(OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂)-Ph, 4-(OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂)-Ph, 2,4-diF-Ph, 3,5-diF-Ph, 3-F-4-OMe-Ph, 2-(CH₂NMe₂)-4-OMe-Ph, 3-(CH₂NHMe)-4-OMe-Ph, 2-(CH₂NHBn)-4-OMe-Ph, 2-(CH₂N(Me)Bn)-4-OMe-Ph, 3,4,5-triOMe-Ph, pirrolidin-1-ilo, furan-3-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, piperidin-1-ilo, -N(Me)(1-Me-piperidin-4-ilo), 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo, piper-azin-1-ilo, 4-Me-

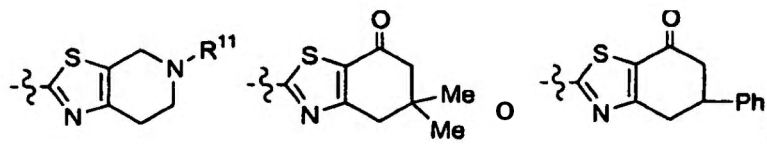
piperazin-1-ilo, 4-Et-piperazin-1-ilo, 4-*i*-Pr-piperazin-1-ilo, 4-Bn-piperazin-1-ilo, piridin-4-ilo, -N (Me)-CH₂-piridin-3-ilo, -N(Me)-CH₂-piridin-4-ilo, -CH₂-morfolin-4-ilo, -CO-morfolin-4-ilo, 2-OMe-pirimidin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo.



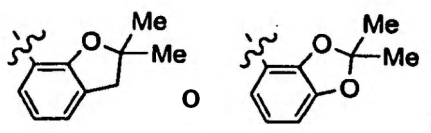
R^{1b} es H, Me, Et, *t*-Bu, -C(Me)₂(CH₂)₂OH, CO₂Et, -CH₂CO₂(*i*-Pr), -C(Me)₂CH₂CO-morfolin-4-ilo, -C(Me)₂CH₂CO₂Et, CN, CF₃, -CF₂CF₃, -CH(*i*-Bu)NH₂, -CONH₂, -CONH₂Et, -CONH₂Pr, -CONH(*t*-Bu), -CONH-neopentilo, -CONHPh, -CONHBn, -CON(Me)(*t*-Bu), -CON(Me)Bn, -C(Me)₂CH₂CONHBn, -C(Me)₂CH₂CON(Me)Et, -C(Me)₂CH₂CON(Me)Bn, -CH(*i*-Bu)NHCO₂(*t*-Bu), Ph, 4-Me-Ph, 3-F-Ph, 2-CH₂OH-Ph, 3-CH₂OH-Ph, 4-CH₂OH-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 2-(CH₂NH₂)-Ph, 2-(CH₂NHBn)-Ph, 2-(CH₂NMe₂)-Ph, 2-(CH₂N(Me)Et)-Ph, 2-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 3-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 4-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 4-CF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-CN-Ph, 2-NO₂-Ph, 3-NO₂-Ph o 4-NO₂-P como alternativa.



es



R⁵ es 2-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-OCF₃-Ph.



R⁷ es H, Br, CN, NH₂, NMe₂ o -NH(4-OMe-Ph);

R⁸ es H, Br, CN, NMe₂ o -N(Me)(4-OMe-Ph); y

R¹¹ es H, Pr, *i*-Bu, -(CH₂)₂OH, Bn, -COMe, -COPh, -COBn, -SO₂Me, -SO₂Ph o -SO₂Bn.

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

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente (o agentes) terapéutico adicional seleccionado de desbloqueadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del intercambio hidrógeno-sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de sustitución hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes antiangustia, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y de enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona de crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/hipolipemiantes y terapias de perfil lipídico y agentes que mimetizan el preconditionamiento

isquémico y/o aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente (o agentes) terapéutico adicional seleccionado de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente antitrombótico, agente fribinolítico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador de canal de potasio, un agente reductor de colesterol/hipolipemiente o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente (o agentes) terapéutico adicional seleccionado de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente (o agentes) terapéutico adicional como agente antihipertensivo seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor de ET, antagonistas de receptores duales ET/AII e inhibidores de vasopeptidasa y un agente antitrombótico seleccionado de un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, y aspirina o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un esteroisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos para su uso en la modulación de reactividad plaquetaria.

En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un esteroisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

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

En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en angina de pecho inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, crisis isquémica transitoria, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis de vena profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un esteroisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos en una cantidad eficaz para tratar un trastorno tromboembólico para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita tratamiento para un trastorno tromboembólico.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico que comprende: administrar, a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico y un agente (o agentes) terapéutico adicional, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente (o agentes) terapéutico adicional se selecciona de desbloqueadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del intercambio hidrógeno-sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de sustitución hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y de enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona de crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/hipolipemiantes y terapias de perfil lipídico y agentes que mimetizan el preconditionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, que comprende: administrar, a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico y un agente (o agentes) terapéutico adicional, en el que el

primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente (o agentes) terapéutico adicional se selecciona de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente antitrombótico, agente fibrinolítico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador de canal de potasio, un agente reductor de colesterol/hipolipemiente o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el agente (o agentes) terapéutico adicional se selecciona de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naxopreno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfipirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, epitibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa, o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico en el que el agente (o agentes) terapéutico adicional se selecciona de un agente hipertensivo seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor de ET, antagonistas de receptores duales ET/AlI e inhibidores de vasopectidasa y un agente antitrombótico seleccionado de un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, y aspirina o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el agente (o agentes) terapéutico adicional es un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el agente (o agentes) terapéutico adicional es el agente (o agentes) antiplaquetario clopidogrel y/o aspirina.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento, que comprende: administrar un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar un trastorno tromboembólico.

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que adicionalmente comprende: (d) un segundo envase; en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto en el que se indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que adicionalmente comprende: (d) un segundo envase; en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase.

Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica como preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. También pueden presentarse isómeros geométricos de dobles enlaces, tales como olefinas y dobles enlaces C=N en los compuestos descritos en el presente documento, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Son deseadas todas las formas quirales,

diastereoméricas y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o forma isomérica. Todos los procedimientos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados en los mismos, se considera que son parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se considera que son parte de la presente invención.

Los siguientes son definiciones de términos que se usan en la presente memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de toda la presente memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

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

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

En casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, éstos pueden convertirse en *N*-óxidos por tratamiento con agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxido de hidrógenos) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, todos los átomos de nitrógeno nombrados o reivindicados se consideran que cubren tanto en nitrógeno mostrado como su derivado *N*-óxido (N→O). En casos en los que existen átomos de carbono cuaternarios en compuestos de la presente invención, éstos pueden reemplazarse por átomos de silicio, con la condición de que no formen un enlace Si-N o Si-O.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición, cada vez que está presente, es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R¹, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R¹, y R¹ cada vez que está presente se selecciona independientemente entre la definición de R¹. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por el que dichos sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en la presente memoria, "alquilo" o "alquileo" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada y de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆," representa alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

"Alqueno" o "alqueno" pretende incluir cadenas hidrocarburo tanto de configuración lineal con ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alqueno C₂₋₆" (o alqueno), pretende incluir grupos alqueno C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

"Alquino" o "alquino" se pretende que incluyan cadenas hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquino C₂₋₆" (o alquino), pretende incluir grupos alquino C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

El término "cicloalquilo," se refiere a grupos de alquilo cíclicos, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

"Alcoxi" o "alquiloxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de

átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi y *s*-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S-, etil-S- y similares.

"Halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento es flúor, cloro, bromo y yodo; y "contraión" se usa para representar una pequeña especie cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

"Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquilo" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

Como se usa en la presente memoria, "carbociclo" pretende indicar cualquier monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano (decalino), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralino). Son grupos carbociclo preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo".

Como se usa en la presente memoria, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclicos estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que está constituido por átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado con un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "arilo", "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático", pretende indicar un resto aromático que contiene, se si especifica, el número de átomos de carbono especificado; por ejemplo fenilo o naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados entre H, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o heterocíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente para dar -NO-, -SO- o -SO₂-. El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden sustituirse en carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede cuaternizarse opcionalmente si se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes a los otros. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar un hidrocarburo monocíclico o policíclico aromático que incluye al menos un miembro del anillo heteroaromático, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Son grupos heteroarilo preferidos anillos aromáticos monocíclicos estables de 5, 6 o 7 miembros o bicíclicos de 7, 8, 9, o 10 miembros que consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S. Debe indicarse que

el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furanilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirilo, oxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzotienil-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienil-S-dióxido, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cin-nolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofuranoilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolopiridinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isatinóilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los heterociclos preferidos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinóilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos preferidos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado con un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y que comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo sea un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido sobre carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolina, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina.

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

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos

compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, adecuado con una proporción beneficio/riesgo adecuada.

- 5 Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el precursor se modifica fabricando sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; y sales orgánicas u alcalinas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio
- 10 cuaternario del precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.
- 15

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

- Los compuestos de la presente invención, y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica, en la que átomos de hidrógeno se transponen en otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las
- 25 moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que pueden existir, se incluyen en la invención. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis* y pueden contener uno o más centros quirales, existiendo por los tanto en formas enantioméricas y diastereoméricas. La invención incluye todos esos isómeros, así como mezclas de isómeros *cis* y *trans*, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o *R* o *S*) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero se prefiere. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la invención pueden estar en forma libre o hidrato.
- 30

- Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos se reemplaza por un isótopo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ¹³C o por ¹⁴C; y los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio), también se proporcionan en el presente documento. Dichos compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la habilidad de un fármaco potencial para unirse a proteínas o receptores diana, o para la formación de imágenes de compuestos
- 35 de la presente invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.
- 40

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

- 45 Como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" incluye el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que aparezca la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, causando el retroceso de la patología.

- 50 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz, cuando se administra sola o en combinación, para inhibir P2Y₁. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir P2Y₁. La combinación de los compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, en Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55, aparece cuando el efecto (en este caso, inhibición de P2Y₁) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor del efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un solo agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra de manera más clara a concentraciones por debajo de las óptimas de los compuestos. Puede existir sinergia en términos de baja toxicidad, incremento del efecto antitrombótico o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.
- 55

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

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios aceptados generalmente en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Se formulan vehículos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con de acuerdo con una diversidad de factores que se incluyen en el conocimiento de los expertos en la materia. Éstos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene el agente; la ruta de administración pretendida de la composición; y la indicación terapéutica a la que está dirigida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una diversidad de formas de dosificación semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una diversidad de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, la estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidas para los expertos en la materia. Se encuentran descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables, y factores implicados en su selección, en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., **1985**.

Las abreviaturas que se usan en el presente documento, se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "atm" para atmósfera, "Pa" para Newton por metro cuadrado, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopia de ionización por electronebulización de masas, "AR" para alta resolución, "CL-EM" para cromatografía líquidas espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" cuádruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, "tlc" para cromatografía de capa fina, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
Ph	fenilo
Bn	bencilo
<i>t</i> -Bu	butilo terciario
AcOH	ácido acético
EtOAc	acetato de etilo
2MeS-ADP	2 metiltio adenosin difosfato
ADNc	ADN complementario
DBAD	Azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMEM	medio Eagle modificado de Dulbecco
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano

DCC	diciclohexilcarbodionida
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA	dietilpropil amina
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
EDTA	ácido tetraacético de etilendiamina
SBF	Suero Bovino Fetal
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidrato
iPr ₂ NEt	N,N,-diisopropiletilamina
LDA	Litio diisopropilamida
LiHMDS	Litio bis(trimetilsilil amida)
MCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
D-PBS	Salino tamponado con fosfato de Dulbecco
Pd/C	paladio sobre carbono
PCy ₃	Triciclohexil fosfina
SCX	Intercambiador de catión fuerte
TBTU	tetrafluoroborato de O-Benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TRIS	<i>tris</i> (hidroximetil)aminometano

Las proporciones de solución expresan una relación de volumen, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos (δ) de RMN se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de acuerdo con el método de Still (Still, W. C. y col. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923). Como alternativa, se realizó cromatografía ultrarrápida en un System Sq16x de ISCO CombiFlash™ usando cartuchos de SiO₂ rellenos, eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de maneras conocidas por un experto en materia de síntesis orgánicas. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o por variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente adecuado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se están efectuando. Se entenderá por los expertos en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá algunas veces un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento sobre otro a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

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

Lo nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales de partida empleados y son adecuados para las transformaciones que se están efectuando. También, en la descripción de los

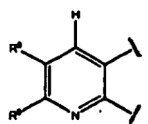
procedimientos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se eligen para que sean las condiciones convencionales par esa reacción, que debería reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Se entiende por un experto en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y tiempos de reacción propuestos. Dichas restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y deben usarse entonces procedimientos alternativos.

También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección sensata del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un recuento autorizado que describe muchas alternativas para un experto en la materia es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley y Sons, 1991).

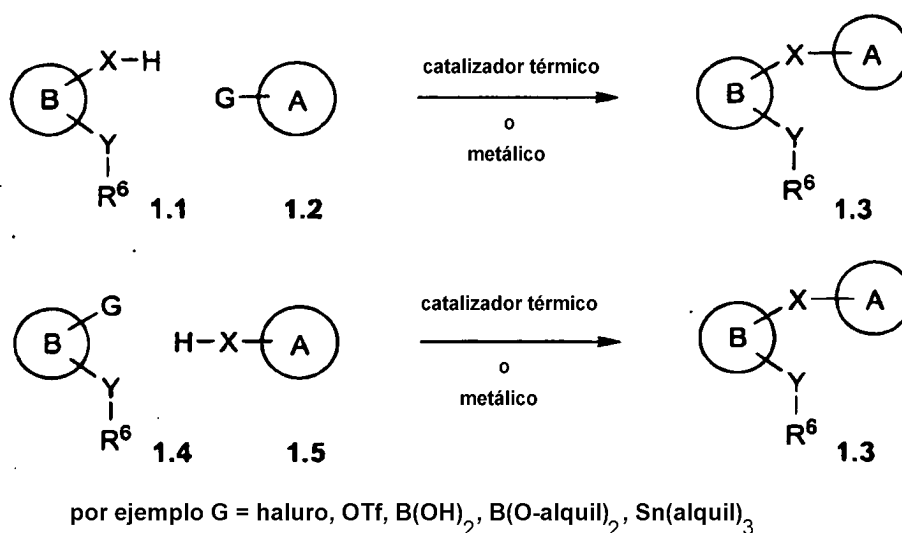
El esquema 1 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 1.1 en la que X es una especie de nitrógeno nucleófila. El acoplamiento de los intermedios de fórmula 1.1 con intermedios de fórmula 1.2 en la que G, por ejemplo, es un haluro o tosilato puede realizarse térmicamente por procedimientos conocidos por un experto en materia de síntesis orgánica a temperaturas entre -78 °C y 250 °C en una diversidad de disolventes, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o dioxano proporciona compuestos de la invención de fórmula 1.3. Como alternativa, el acoplamiento de intermedios de fórmula 1.1 con intermedios de fórmula 1.2, en los que G, por ejemplo, es un haluro , tosilato, ácido borónico, éster boronato o trialquilestannano puede realizarse usando acoplamientos catalizados por metal conocidos para el experto en materia de síntesis orgánica o descritos en el presente documento a temperaturas entre -78 °C y 250 °C en una diversidad de disolventes, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o dioxano proporciona compuestos de la invención de fórmula 1.3. Una diversidad de ejemplos de dichos acoplamientos catalizados por metal se proporcionan en los siguientes artículos y libro: Muci, A. R.; Buchwald, S. L. Top. Curr. Chem. 2002, 219, 131, y Hartwig, J. F. In Modern Amination Methods; Ricci, A., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2000. El catalizador metálico es normalmente paladio o níquel complejado con ligandos, tales como una difosfina o un ferroceno.

De una forma similar a la que se ha descrito anteriormente, pueden acoplarse intermedios de fórmula 1.4 y fórmula 1.5 para proporcionar compuestos de la invención de fórmula 1.3.

Los intermedio de fórmula 1.1, 1.2, 1.4 y 1.5 están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir materiales disponibles en el mercado por procedimientos conocidos por un experto en materia de síntesis orgánica o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado a través de esquemas y ejemplos que se proporcionan en el presente documento. En los siguientes esquemas, X representa N, Y representa O, R⁶ representa R⁵ y B representa:



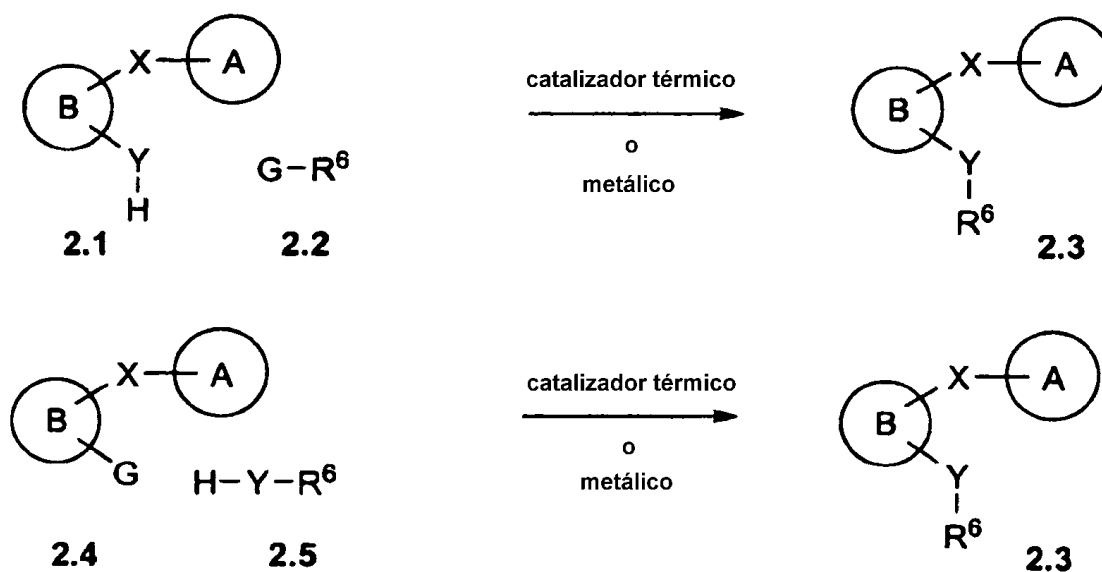
Esquema 1



El esquema 2 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de fórmula **2.1** en la que Y es una especie de oxígeno nucleófila. El acoplamiento de intermedios de fórmula **2.1** con intermedios de fórmula **2.2** en la que G, por ejemplo, es un haluro o tosilato puede realizarse térmicamente por procedimientos conocidos por un experto en materia de síntesis orgánica a temperaturas entre -78 °C y 250 °C en una diversidad de disolventes, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o dioxano proporciona compuestos de la invención de fórmula **2.3**. Como alternativa, el acoplamiento de intermedios de fórmula **2.1** con intermedios de fórmula **2.2**, en la que G, por ejemplo, es un haluro, tosilato, ácido borónico, éster boronato o trialquilestannano puede realizarse usando acoplamientos catalizados por metal conocidos para el experto en materia de síntesis orgánica o descritos en el presente documento a temperaturas entre -78 °C y 250 °C en una diversidad de disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o dioxano, proporciona compuestos de la invención de fórmula **2.3**. Una diversidad de ejemplos de dichos acoplamientos catalizados por metal se proporciona en los siguientes artículos y libro: Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131 y Hartwig, J. F. In *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2000. El catalizador metálico es normalmente paladio o níquel complejo con ligandos, tales como una difosfina o un ferroceno.

En un modo similar al que se ha descrito anteriormente, pueden acoplarse de fórmula **2.4** y fórmula **2.5** para proporcionar compuestos de la invención de fórmula **2.3**. Los intermedios de fórmula **2.1**, **2.2**, **2.4** y **2.5** están disponibles en el mercado, pueden prepararse fácilmente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado por procedimientos conocidos por un experto en materia de síntesis orgánica o pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado mediante los esquemas y ejemplos que se proporcionan en el presente documento.

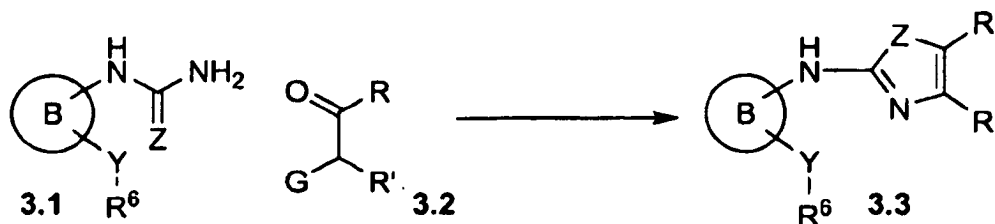
Esquema 2



por ejemplo G = haluro, OTf, B(OH)₂, B(O-alquil)₂, Sn(alquil)₃

El esquema 3 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de fórmula **3.1** en la que Z es azufre. El tratamiento de intermedio **3.1** con reactivos, tales como, por ejemplo, α-halocetonas o α-haloaldehídos, o reactivos equivalentes, en un disolvente, tal como, por ejemplo, etanol con o sin una base tal como, por ejemplo, 2,6-lutidina o NaOAc a temperaturas entre 0 °C y 110 °C proporciona compuestos de la invención de fórmula **3.3**. (Se describe una química general para Z = azufre en: Udupudi, V. T. y col. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* 1986, 25B(12), 1269-72, Singh, S. P.; y col. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* 1985, 24B(1), 119-23.)

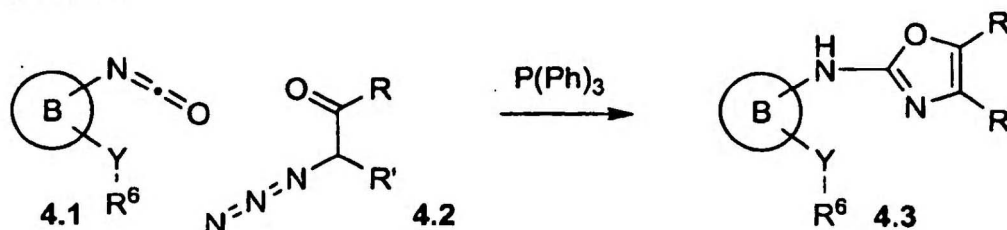
Esquema 3



por ejemplo Z = S y G = haluro, OTf, OM

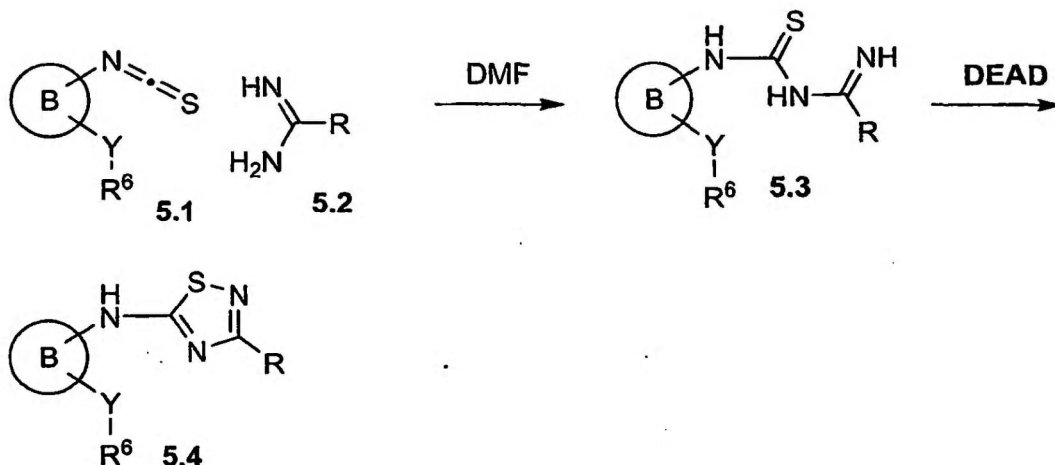
El esquema 4 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de la fórmula 4.1. El tratamiento del intermedio 4.1 con reactivos, tales como, por ejemplo, α -azidocetonas, α -azidoaldehídos o reactivos equivalentes, y trifenilfosfina o reactivos equivalentes, en un disolvente, tal como, por ejemplo, tolueno o DMF a temperaturas entre 0 °C y 150 °C proporciona compuestos de la invención de fórmula 4.3. Pueden prepararse α -azidocetonas y α -azidoaldehídos por procedimientos conocidos por un experto en materia de química sintética a partir de α -halocetonas o α -haloaldehídos correspondientes disponibles en el mercado o reactivos equivalentes.

Esquema 4



El esquema 5 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de la fórmula 5.1. El tratamiento de intermedio 5.1 con amidinas de fórmula 5.2 en un disolvente, tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperaturas entre 70 °C a 120 °C proporciona intermedios de fórmula 5.3. El tratamiento de intermedios de fórmula 5.3 con DEAD (M. Furukawa y col., Synthesis, 1990, 1020-1023), o un reactivo equivalente, en un disolvente tal como, por ejemplo, etanol o acetonitrilo a temperaturas entre 0 °C y 70 °C proporciona compuestos de la invención de fórmula 5.4. Las amidinas 5.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos conocidos por un experto en materia de química sintética (tal como se describe en M. Anbazhagan, D.W. Boykin, C. E. Stephens, Synthesis, 2003, 2467-2469.)

Esquema 5

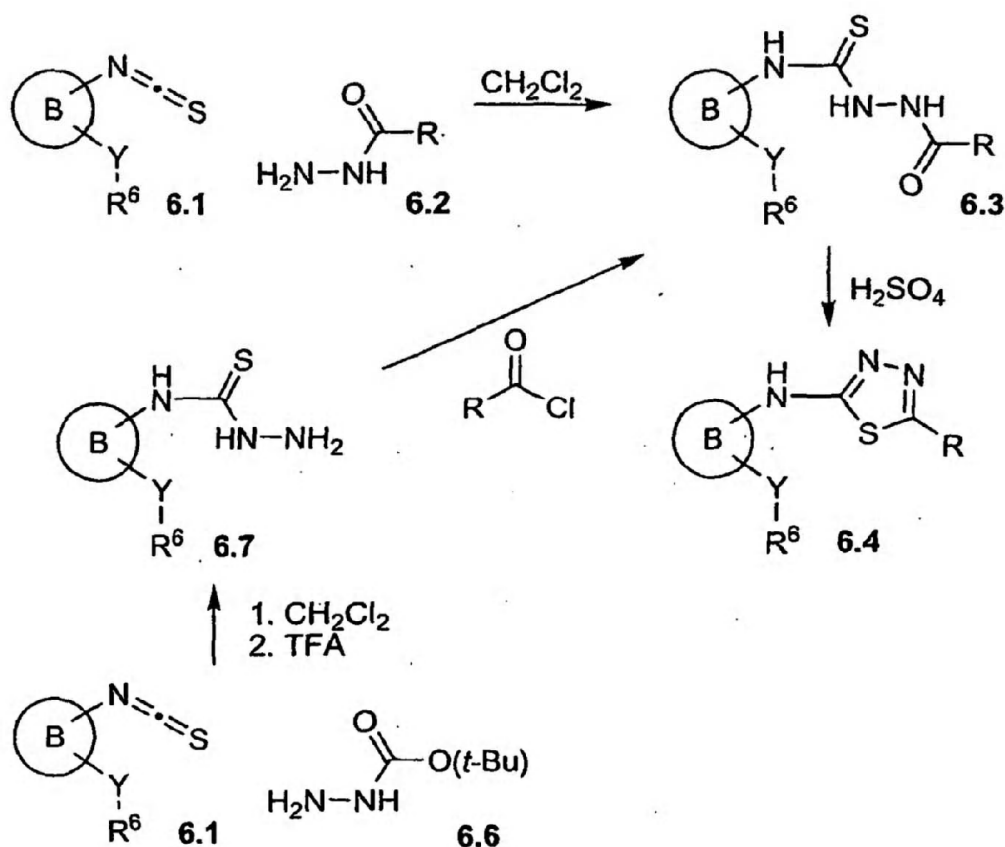


El esquema 6 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de la fórmula 6.1. El tratamiento de intermedio tioisocianato 6.1 con acilhidrazidas de fórmula 6.2 en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano a temperaturas entre 0 °C y 50 °C proporciona intermedios de fórmula 6.3. El

tratamiento de intermedios de fórmula 6.3 con un ácido, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico puro o un reactivo equivalente, a temperaturas entre 0 °C y 20 °C proporciona compuestos de la invención de fórmula 6.4. Las acilhidrazidas de fórmula 6.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo o reactivos equivalentes por procedimientos conocidos por un experto en materia de química sintética.

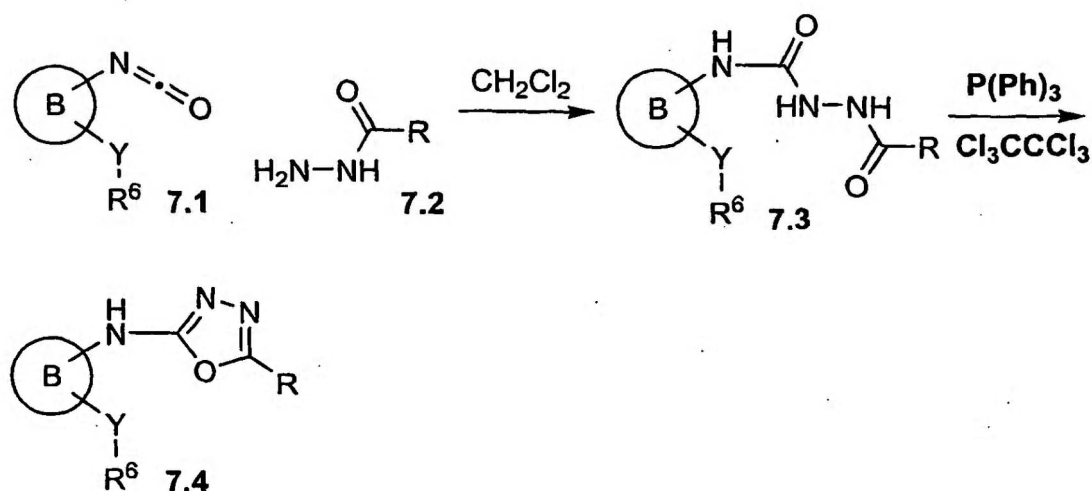
Como alternativa, los compuestos de la invención de fórmula 6.4 pueden prepararse por tratamiento del intermedio 6.1 con carbazato de *tert*-butilo 6.6 o un reactivo equivalente, en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano a una temperatura entre 0 °C y 50 °C. La retirada posterior del *tert*-butoxicarbonilo con un ácido, tal como, por ejemplo, TFA en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano proporciona los intermedios de fórmula 6.7. El tratamiento de los intermedios de la fórmula 6.7 con un cloruro de acilo, o un reactivo de acilación activado adecuadamente similar, en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 °C y 50 °C proporciona los intermedios de la fórmula 6.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 6.3 con un ácido, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico puro o un reactivo equivalente, tal como ácido trifluoroacético, a temperaturas entre 0 °C y 20 °C proporciona los compuestos de la invención de fórmula 6.4.

Esquema 6



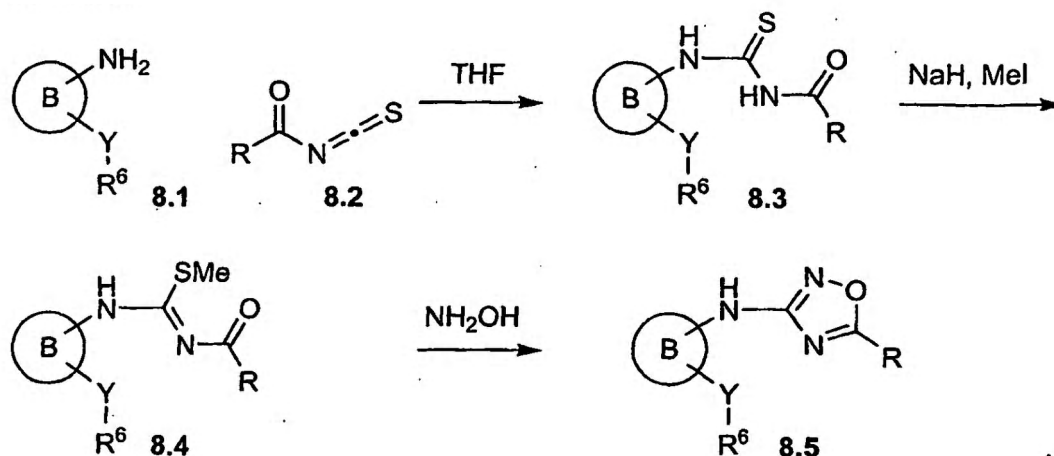
El esquema 7 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de la fórmula 7.1. El tratamiento de del intermedio de isocianato 7.1 con acilhidrazidas de fórmula 7.2 en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano a temperaturas entre 20 °C y 65 °C proporciona intermedios de la fórmula 7.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 7.3 con trifenilfosfina o un reactivo equivalente, en un disolvente, tal como, por ejemplo, hexacloroetano, con una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C proporcionan los compuestos de la invención de fórmula 7.4. Las acilhidrazidas de fórmula 7.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo o reactivos equivalentes por procedimientos conocidos por un experto en materia de química sintética.

Esquema 7



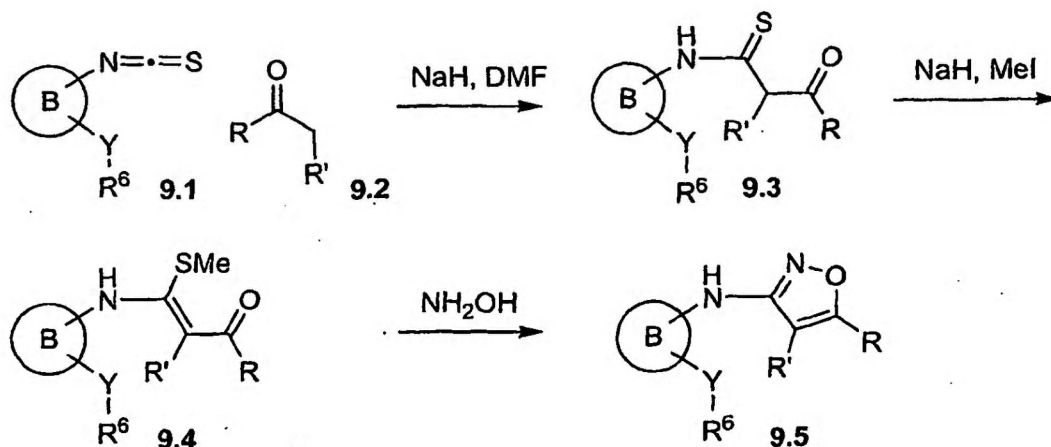
El esquema 8 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de la fórmula 8.1. El tratamiento de los intermedios de fórmula 8.1 con isotiocianatos de acilo de fórmula 8.2 en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano a temperaturas entre -78°C y 70°C proporciona los intermedios de fórmula 8.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 8.3 con una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico seguido de tratamiento con un agente de alquilación, tal como, por ejemplo, yoduro de metilo en un disolvente, tal como, por ejemplo, THF a temperaturas entre -78°C y 70°C proporciona los intermedios de fórmula 8.4. El tratamiento de los intermedios de fórmula 8.4 con hidroxilamina en un disolvente, tal como, por ejemplo, THF a temperaturas entre -78°C y 20°C proporciona compuestos de la invención de fórmula 8.5 (T.G.M. Dhar y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3125). Los isotiocianatos de acilo de fórmula 8.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo o reactivos equivalentes por procedimientos conocidos por un experto en materia de química sintética.

Esquema 8



El esquema 9 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de la fórmula 9.1. El tratamiento de cetonas o aldehídos de fórmula 9.2 con una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico en un disolvente, tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperaturas entre -78°C y 20°C con adición posterior de intermedios de isotiocianato de fórmula 9.1 proporciona los intermedios de fórmula 9.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 9.3 con una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico seguido de tratamiento con un agente de alquilación, tal como, por ejemplo, yoduro de metilo en un disolvente, tal como, por ejemplo, THF a temperaturas entre -78°C a 70°C proporciona los intermedios de la fórmula 9.4. El tratamiento de los intermedios de fórmula 9.4 con hidroxilamina en un disolvente, tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperaturas entre -78°C y 70°C proporciona los compuestos de la invención de fórmula 9.5. Las cetonas y aldehídos de fórmula 9.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo, alcoholes o reactivos equivalentes por procedimientos conocidos por un experto en materia de química sintética.

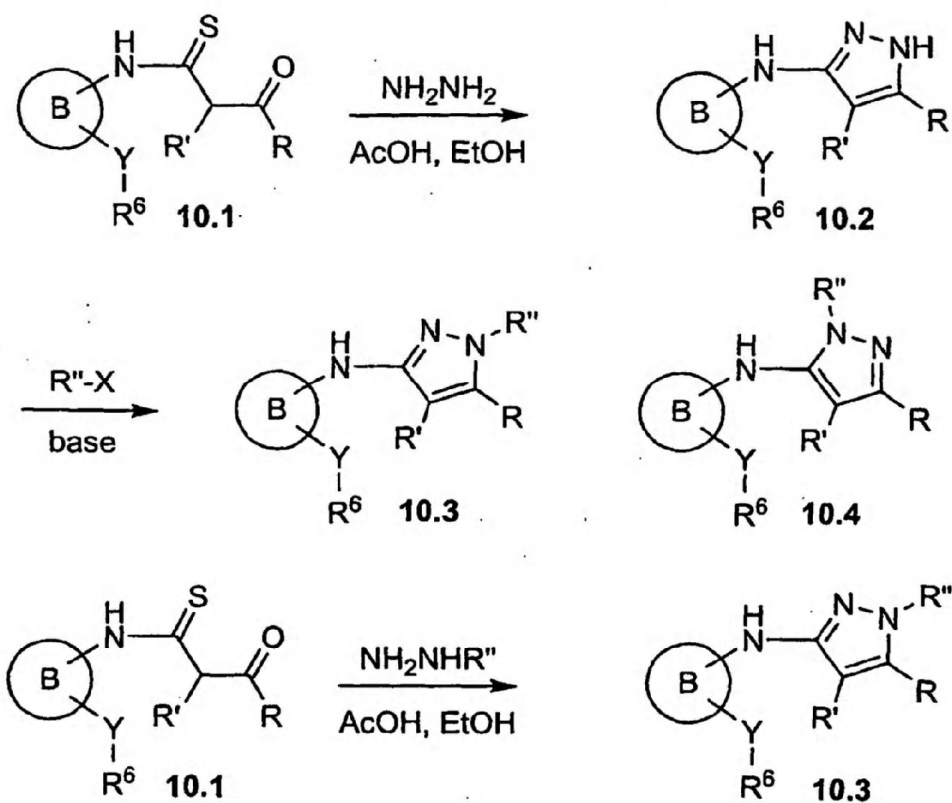
Esquema 9



El esquema 10 describe la preparación de compuestos adicionales de la invención a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 10.1 (intermedio 9.3 como se ha descrito anteriormente). El tratamiento de los intermedios de fórmula 10.1 con hidrazina o un reactivo equivalente, en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético en un disolvente, tal como, por ejemplo, etanol, a temperaturas entre 20 °C y 70 °C proporciona compuestos de la invención de fórmula 10.2. El tratamiento de 10.2 con una base tal como, por ejemplo, LDA o NaH seguido de la adición de un reactivo de alquilación en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida proporciona los compuestos de la invención de fórmula 10.3 and 10.4.

Como alternativa, el tratamiento del intermedio 10.1 con reactivos, tales como, por ejemplo, hidrazinas sustituidas con alquilo, arilo o heteroarilo en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético en un disolvente, tal como, por ejemplo, etanol proporciona los compuestos de la invención de fórmula 10.3.

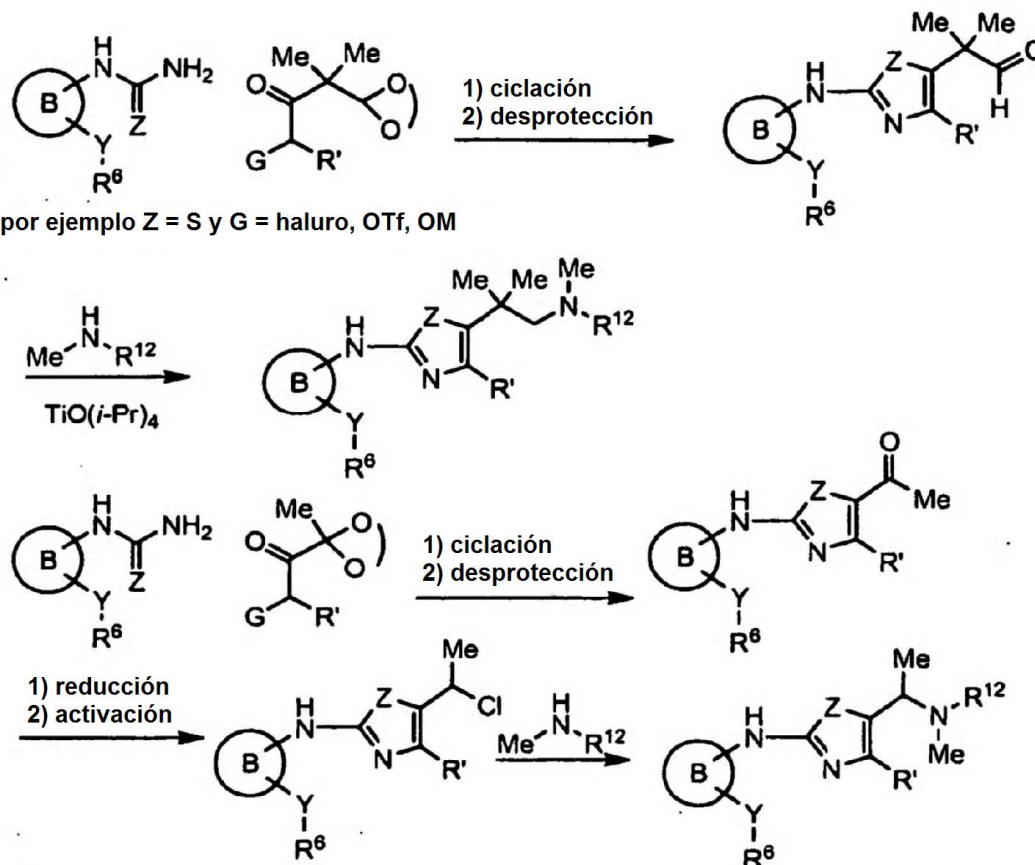
Esquema 10



Los ejemplos de cadenas laterales R o R' en los Esquemas 3 a 10 anteriores se proporcionan a continuación en el

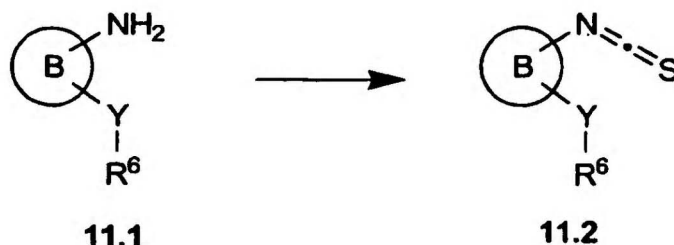
Esquema 10A forman un precursor de aldehído o cetona enmascarado, la conversión en las aminas requiere una aminación reductora o un desplazamiento de SN2 en un cloruro activado:

Esquema 10A



- 5 El esquema 11 indica una preparación del intermedio de isocianato clave **11.2**. Las anilinas **11.1** (preparadas de acuerdo con los Esquemas 5-6) pueden tratarse con un equivalente de tiofosgeno en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, dicloroetano o tolueno, para produce el isotiocianato correspondiente. Los equivalentes de tiofosgeno incluyen ácido tiocarbónico *O,O*-dipiridin-2-il éster 1,1'-tiocarbonildi-2,2'-piridona, disulfuro de carbono, tiocarbonil-diimidazol y tiofosgeno.

Esquema 11



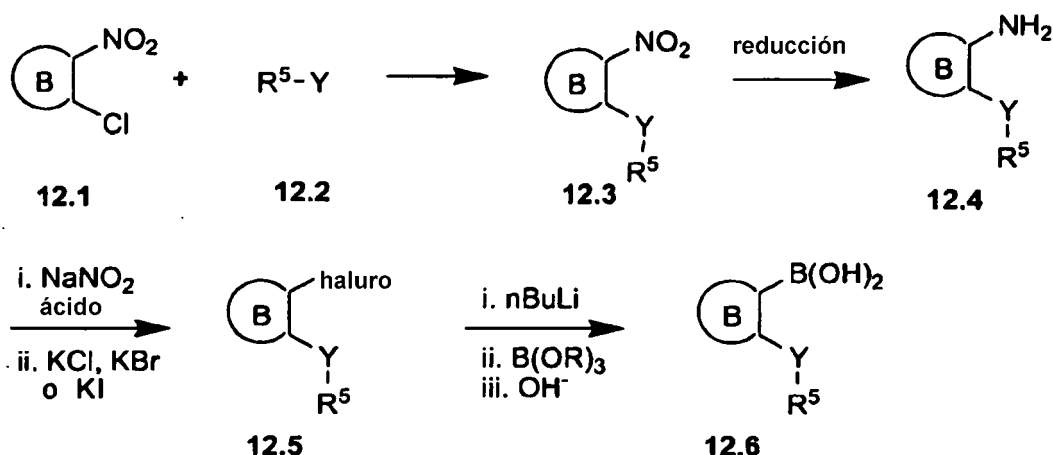
- 10 El esquema 12 indica una posible preparación de derivados amino **12.4**, por sustitución nucleófila aromática seguido de reducción. Los derivados de nitroheteroarilo **12.1**, sustituidos en la posición orto con un halógeno (tal como cloro, flúor o bromo), están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por un experto en materia de síntesis orgánica. Éstos pueden hacerse reaccionar con nucleófilos, tales como alcoholes sustituidos para proporcionar el éter correspondiente. Típicamente, un nucleófilo y un derivado de halonitro se hacen reaccionar en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF, tolueno, dioxano o *n*-butanol, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o DIEA. La temperatura de la reacción está normalmente entre temperatura ambiente y de reflujo. De manera ocasional, puede usarse radiación de microondas para acelerar la velocidad de reacción. Los éteres diarílicos se sintetizan preferentemente haciendo reaccionar un derivado cloronitroarilo en la posición con un fenol sustituido y carbonato de cesio a 80 °C en DMF. Las diaril aminas se
- 15

sintetizan preferentemente haciendo reaccionar un derivado de cloro-nitroarilo en la posición orto con una anilina sustituida y trietilamina en butanol a 210 °C usando radiación de microondas.

5 Siguiendo sustitución nucleófila aromática, el derivado de nitro resultante **12.3** puede reducirse para dar la anilina correspondiente. Las condiciones de reducción típicas incluyen hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio o platino. La reducción de **12.3** o similares también puede conseguirse por tratamiento con agentes de reducción, tales como SnCl_2 o polvo de cinc con cloruro de amonio. La amina naciente **12.4** puede convertirse en un haluro **12.5** por tratamiento de **12.4** con un reactivo, tal como, por ejemplo, nitrito sódico en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, HCl en un disolvente, tal como, por ejemplo, agua a temperaturas entre 0 °C y 60 °C. El tratamiento del haluro **12.5** con un reactivo, tal como, por ejemplo, *n*-BuLi en un disolvente, tal como, por ejemplo, THF a una temperatura entre -78 °C y -43 °C seguido de tratamiento con un reactivo, tal como, por ejemplo, triisopropiloxiborano conduce a la formación de un intermedio de éster borónico de arilo o heteroarilo que puede convertirse en el ácido borónico correspondiente **12.6** con una hidrólisis acuosa ligeramente básica.

15 Para preparaciones adicionales de materiales de partida e intermedios usados en el presente documento, véanse las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos US20050203146 y US2005/0261244, y la solicitud de Estados Unidos N° 11/126915.

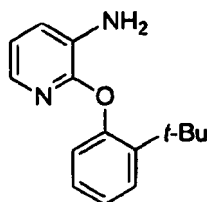
Esquema 12



Intermedios

Intermedio 1

2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-3-aminopiridina



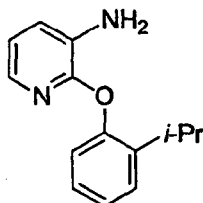
20 **Intermedio 1a. 2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-3-nitropiridina:** Una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (21,1 g, 133 mmoles) en DMF (100 ml) se trató con 2-*terc*-butilfenol (23,5 ml, 153 mmoles) y carbonato de cesio (130 g, 398 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 h. La reacción se enfrió a ta y la mezcla se vertió en agua (1 l) con agitación. El precipitado de color amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y se recristalizó en etanol, proporcionando el **Intermedio 1a** (32,8 g, rendimiento del 90%) como cristales color beige; pureza HPLC: 92%, 3,66 min (Procedimiento A); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 6,93 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,47 (m, 1 H), 8,31 (dd, J = 4,82, 1,75 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 7,89, 1,75 Hz, 1 H).

30 **Intermedio 1:** El **Intermedio 1a** (7,2 g, 27 mmoles) se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo (160 ml). Se añadió paladio sobre carbón (10%, 360 mg, 0,33 mmoles) y la mezcla se agitó durante una noche en una

atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa (40 psi)). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se concentró para proporcionar el Intermedio 1 (7,2 g, 100% de rendimiento) en forma de un polvo blanco; pureza HPLC: 100%, 2,87 min (Procedimiento A); $[M+H]^+ = 243,3$.

Intermedio 2

5 2-(3-Isopropilfenoxi)-3-aminopiridina

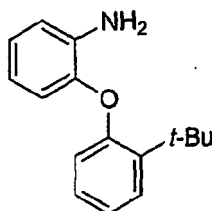


10 **Intermedio 2a. 2-(3-Isopropilfenoxi)-3-nitropiridina:** A una solución de *meta*-isopropilfenol (214 mg, 1,57 mmoles) en DMF seca (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (587 mg, 1,8 mmoles) seguido de 2-cloro-3-nitropiridina (237 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 180 °C durante 700 s en un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

15 **Intermedio 2, Intermedio 2a:** (338 mg, 1,3 mmoles) se disolvió en 1:1 de metanol/acetato de etilo (5 ml) y se añadió una pequeña espátula de Pd al 10%/C. La mezcla se hidrógeno a 275,79 kPa (40 psi) durante 3,5 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho corto de Celite®. El disolvente removido proporcionó el **Intermedio 2** (267 mg, rendimiento del 90%) en forma de un aceite de color pardo; pureza HPLC: 81%, 2,89 min (Procedimiento B); $[M+H]^+ = 229,52$.

Intermedio 4

20 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)bencenamina

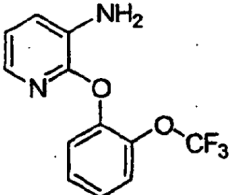
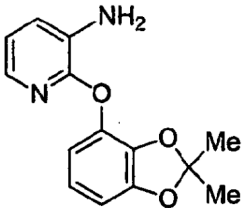
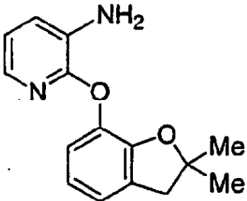
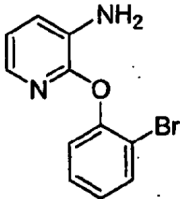
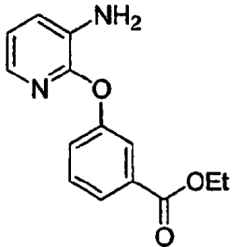


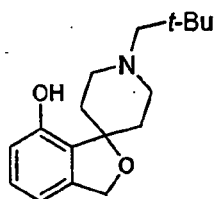
25 **Intermedio 4a. 1-*tert*-Butil-2-(2-nitrofenoxi)benceno:** Una mezcla de 2-cloronitrobenceno (9,5 g, 60 mmoles), 2-*t*-butil fenol (9,04 g, 60,2 mmoles) y carbonato potásico (10,6 g) en DMF se calentó a 130 °C durante 6 días. La reacción se enfrió a *ta* y se repartió entre éter dietílico (400 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, dando el **Intermedio 4a** (20 g). $(M+H)^+ = 216,23$.

30 **Intermedio 4:** A una solución de **Intermedio 4a** (~20 g, en bruto) en MeOH/THF (1:1, 200 ml) se le añadió Pd al 10%/C (2 g). La mezcla se hidrógeno bajo 517,11 kPa (75 psi) durante una noche. La mezcla se filtró a través de la torta de Celite® y el filtrado se evaporó, dando el producto en bruto en forma de un aceite negro. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30%/hexano) proporcionó el **Intermedio 4** (11 g) en forma de un sólido de color pardo.

Los **intermedios 5-9** enumerados en la Tabla 1 se prepararon siguiendo los procedimientos que se han descrito por el **Intermedio 1**.

Tabla 1

Intermedio	Estructura	(M+H) ⁺
5		271
6		259
7		257
8		265
9		259

Intermedio 10**3,3-espiro-(4-(1-neopentilpiperidina))-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ol**

Intermedio 10a. (2-Yodo-3-(metoximetoxi)fenil)metanol: Se agitó (3-(metoximetoxi)fenil)metanol (Tetrahedron, 2003, 59, 3201-3217) (12 g, 71,4 mmoles) en benceno (400 ml) a 0 °C. Se añadió butil litio (1,6 M en hexanos, 89,2

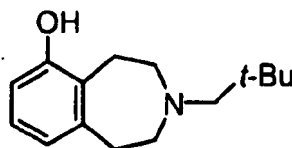
ml, 142,8 mmoles), la mezcla se calentó a t_a y se agitó durante 2 h. Se añadió diiodoetano (20,12 g, 71,4 mmoles) en 50 ml de benceno y la agitación continuó durante un periodo de 2 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la solución se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando $MgSO_4$ y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 15 al 40%/hexanos), produciendo el material deseado (5,74 g).

Intermedio 10b. 4-(Metoximetoxi)-3,3-espiro-(4-(1-neopentilpiperidina))-1,3-dihidroisobenzofurano: Se diluyó (2-yodo-3-(metoximetoxi)fenil)metanol (2 g, 6,8 mmoles) en THF (40 ml) a temperatura ambiente y se añadió bromuro de isopropilmagnesio (9,6 ml, 2,12 M/ Et_2O , 20,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se enfrió hasta $-78^\circ C$. Se añadió 1-pivaloilpiperidin-4-ona (2,5 g, 13,6 mmoles) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo de 2 h. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,6 ml, 20,4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante un periodo de 2 h. La mezcla se enfrió, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se diluyó en THF (40 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (516 mg, 13,6 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió decahidrato de sulfato sódico y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el material deseado (170 mg). $(M+H)^+ = 320$.

Intermedio 10: Se diluyó 4-(metoximetoxi)-3,3-espiro-(4-(1-neopentilpiperidina))-1,3-dihidroisobenzofurano (170 mg, 0,53 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió a $78^\circ C$. Se añadió yodotrimetilsilano (145 μl , 1,06 mmoles), la mezcla de reacción se calentó a t_a y se agitó durante un periodo de 2 h. Se añadió una solución de tiosulfato sódico 1 M y la fase orgánica se separó, se secó usando $MgSO_4$ y se evaporó al vacío. La mezcla se purificó directamente en HPLC preparativa, dando el material deseado (39 mg). $(M+H)^+ = 276$.

Intermedio 11

3-Neopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ol



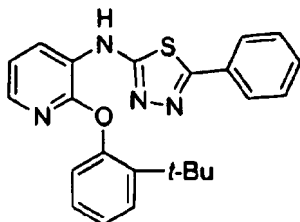
Una mezcla de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ol (véase Demarinis y col., J Med. Chem. 1984, 27, 918-921) (60 mg, 0,37 mmoles), trimetilacetaldehído (400 μl , 3,7 mmoles), ortoformiato de trimetilo (390 μl , 3,7 mmoles) y ácido acético glacial (40 μl) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (388 mg, 1,8 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se cargó en la parte superior de una columna de gel de sílice-SCX (ácido sulfónico) y se eluyó en primer lugar con metanol y después con amonio 2 M en metanol. La última fracción se evaporó y el 3-neopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ol resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $(M+H)^+ = 234,0$.

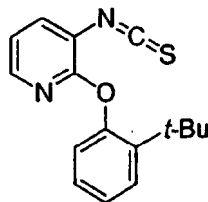
Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se preparan, aíslan y caracterizan usando los métodos desvelados en el presente documento.

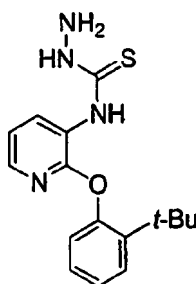
Ejemplo 1

2-(2-terc-Butilfenoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-amina



Ejemplo 1a**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-3-isotiocianatopiridina**

5 Una mezcla de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-aminopiridina (**Ejemplo 203b**) (5,21 g, 21,5 mmoles) y 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (5 g, 21,5 mmoles) en DCM (100 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se evaporó y el sólido se disolvió en hexanos/DCM (50 ml, 9/1). El sólido residual se removió por filtración y la solución se evaporó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. $(M+H)^+ = 285$.

Ejemplo 1b**4-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-il)tiosemicarbazida**

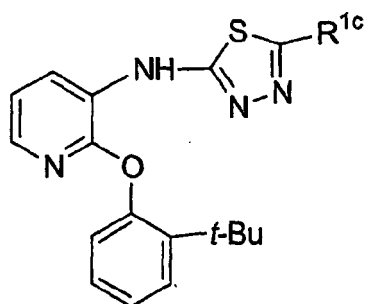
10 Una mezcla del **Ejemplo 1a** (1 g, 3,51 mmoles) y carbazato de *tert*-butilo (465 mg, 3,51 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc (15 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó ($MgSO_4$ anhidro), se filtró y se evaporó, dando el compuesto del título (1,32 g) en forma de un sólido de color pardo.
15 $(M+H)^+ = 317$.

Ejemplo 1

20 Una mezcla del **Ejemplo 1b** (100 mg, 0,32 mmoles), cloruro de benzoílo (45 mg, 0,32 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a ta durante 18 h. Después, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (6 mg, sal TFA) en forma de un polvo de color blanco. $(M+H)^+ = 403$; RMN 1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 6,93 (dd, $J = 7,83, 1,26$ Hz, 1 H), 7,10-7,17 (m, 2 H), 7,23 (td, $J = 7,83, 1,77$, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,08, 1,77$ Hz, 1 H), 7,48-7,54 (m, 3 H), 7,77 (dd, $J = 4,80, 1,77$ Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 2 H), 8,84 (d, $J = 9,35$ Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

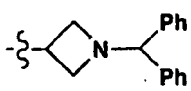
Los **Ejemplos 2-55** enumerados en la Tabla 2 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito por el Ejemplo 1.

Tabla 2

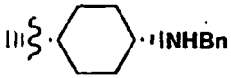
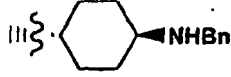


Ejemplo	R ^{1c}	(M+H) ⁺
1	Ph	403
2	4-CF ₃ -Ph	471
3	4- <i>t</i> -Bu-Ph	459
4	4-Me-Ph	417
5	neopentilo	397
6	4-OCF ₃ -Ph	487
7	4-F-Ph	421
8	4-Ph-Ph	479
9	3-Cl-Ph	438
10	3-OCF ₃ -Ph	487
11	naft-2-ilo	453
12	3-Me-Ph	417
13	2-Cl-Ph	438
14	ciclohexilo	409
15	piridin-2-ilo	404
16		461
17	4-CN-Ph	428
18	4-OMe-Ph	433
19	1-Me-pirrol-2-ilo	406
20	3,5-diCl-Ph	472
21	4-NMe ₂ -Ph	446
22	2,5-diMe-furan-3-ilo	421
23	2-OMe-Ph	433
24	4-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph	577

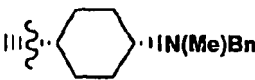
(continuación)

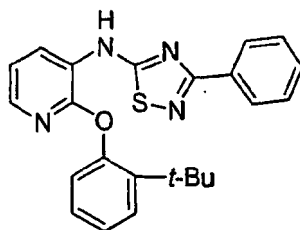
Ejemplo	R ^{1c}	(M+H) ⁺
25	4-NO ₂ -Ph	448
26	ciclopentilo	395
27	tién-2-il	409
28	3-NMe ₂ -Ph	446
29	3-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph	577
30	1-Bn-piperidin-4-ilo	500
31	1-Bn-piperidin-3-ilo	500
32	-CH ₂ OBn	447
33	fenetilo	431
34	1-Ph-ciclopropilo	443
35	t-Bu	383
36	4-F-Bn	435
37	ciclobutil	381
38	4-NMe ₂ -Bn	460
39	piridin-4-ilo	404
40		548
41	1-Bn-pirrolidin-3-ilo	486
42	piridin-3-il	404
43	-CH ₂ -tién- 2-ilo	423
44	4-OMe-Bn	447
45	<i>i</i> -Pr	369
46	isoxazol-5-ilo	394
47	4-CH ₂ NMe ₂ -Ph	460
48	ciclopropil	367
49	4-(imidazol-1-il)-Ph	469
50	1-Bn-azetidin-3-ilo	472
51	3-CH ₂ NMe ₂ -Ph	460
52	1-(1-Bn-piperidin-4-il)-piperidin-4-ilo	583
53	H	327
54	2-Ph-piperidin-4-ilo	486
55	-CH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	415

(continuación)

Ejemplo	R ^{1c}	(M+H) ⁺
93	-CON (Me)Bn	474
96	-C(Me) ₂ (CH ₂) ₂ CO ₂ Me	455
97	-C(Me) ₂ (CH ₂) ₂ CON(Me)Bn	544
98	-C(Me) ₂ (CH ₂) ₂ CO(4-Bn-piperazin-1-ilo)	599
99	-C(Me) ₂ CH ₂ CON(Me)Bn	530
100	-C(Me) ₂ (CH ₂) ₃ N(Me)Bn	530
101	-C(Me) ₂ (CH ₂) ₃ (4-Bn-piperazin-1-ilo)	585
102	-(CH ₂) ₃ N(Me)(Bn)	488
103	-(CH ₂) ₃ (1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo)	500
104	-(CH ₂) ₃ -isoindolin-2-ilo	486
105	-(CH ₂) ₃ (4-Bn-piperazin-1-ilo)	543
106	1-Bn-4-Me-piperidin-4-ilo	460
107	1-(2-Cl-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo	549
108	1-(2,5-diF-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo	550
109	1-(2,4-diF-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo	550
110	1-(2,6-diCl-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo	583
111	1-(CH ₂ -tien-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo	520
112	1-(CH ₂ -cyclohexil)-4-Me-piperidin-4-ilo	520
113	1-(CH ₂ -naft-1-il)-4-Me-piperidin-4-ilo	564
114	1-(3-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo	539
115	1-(2-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo	539
116	1-(4-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo	539
117	1-(CH ₂ -tiazol-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo	521
118	1-(CH ₂ -furan-3-il)-4-Me-piperidin-4-ilo	504
119		514
120	1-neohexil-4-Me-piperidin-4-ilo	508
121		514
122	1-Me-2-F-piperidin-4-ilo	500
123	1-(CH ₂ -pyridin-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo	515
124	1-(CH ₂ -pyridin-3-il)-4-Me-piperidin-4-ilo	515

(continuación)

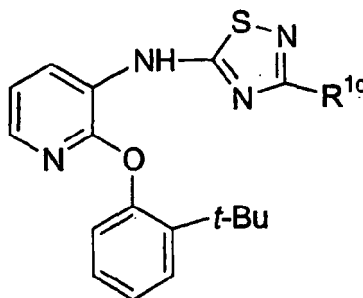
Ejemplo	R ^{1c}	(M+H) ⁺
125		527,74

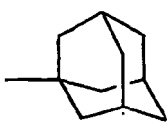
Ejemplo 56**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-3-amina**

- 5 Una mezcla de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-isotiocianatopiridina (**Ejemplo 1a**) (100 mg, 0,35 mmoles), diisopropiletilamina (186 μ l, 1,05 mmoles) y clorhidrato de benzamidina (55 mg, 0,35 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (110 μ l, 0,7 mmoles) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (110 mg, sal TFA) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 403. RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ ppm 1,31 (s, 9H), 6,94 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,58, 1,26 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,09, 1,77, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 4,80, 1,51 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 2H), 9,04 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).
- 10

Los **Ejemplos 57-92** enumerados en la Tabla 3 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito por el **Ejemplo 56**.

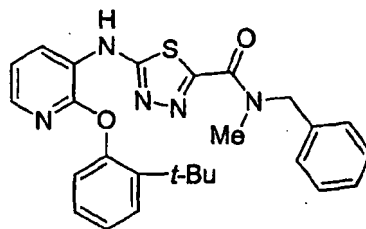
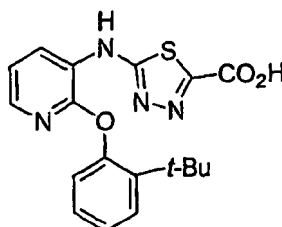
Tabla 3



Ejemplo	R ^{1c}	(M+H) ⁺
56	Ph	403
57	<i>t</i> -Bu	383
58	2,6-diCl-piridin-4-ilo	473
59	3,5-diCl-Ph	472
60		461
61	-CH ₂ O(4- <i>t</i> -Bu-Ph)	489

(continuación)

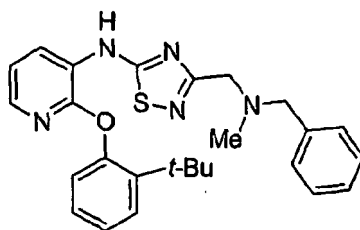
Ejemplo	R ^{1c}	(M+H) ⁺
62	2,6-diCl-Bn	486
63	3-F-Ph	421
64	3-CF ₃ -Ph	471
65	CF ₃	395
66	<i>i</i> -Pr	369
67	3-Cl-4-F-pH	456
68	-CH ₂ O(4-Cl-Ph)	468
69	4-Cl-pH	437
70	ciclopropilo	367
71	3,5-diOMe-Ph	463
72	-CH ₂ OPh	433
73	tien-2-ilo	409
74	benzo[b]tien-3-ilo	459
75	2-F-pH	421
76	-CH ₂ O(2-Cl-Ph)	468
77	furan-3-ilo	393
78	4-CF ₃ -pH	471
79	4-Me-pH	417
80	3-NO ₂ -pH	448
81	4- <i>t</i> -Bu-pH	459
82	4-OMe-pH	433
83	piridin-4-ilo	404
84	piridin-3-ilo	404
85	3,4-diOMe-pH	463
86	Me	341
87	4-SO ₂ Me-pH	481
88	piridin-2-ilo	404
89	pirazin-2-ilo	405
92	-CH ₂ -1,2,4-triazol-1-ilo	408
94	-CH ₂ N(Me)Bn	460
95	-CH ₂ -piperidin-1-ilo	424
126	1-Bn-piperidin-4-ilo	500

Ejemplo 93**N-Bencil-5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida****Ejemplo 93a**5 **Ácido 5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico**

Una mezcla de 4-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)tiosemicarbazida (**Ejemplo 1b**) (640 mg, 2,02 mmoles) y cloroacetato de etilo (226 μ l, 2,02 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se evaporó, el sólido se disolvió en ácido sulfúrico (8 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (50 ml). El sólido formado se aisló por filtración. (M+H)⁺ = 399. Se añadieron el sólido en bruto resultante y el hidróxido de litio hidratado (424 mg, 10,1 mmoles) a THF (10 ml) y agua (10 ml) y se agitaron a ta durante 3 h. Se añadió cloruro de amonio saturado y la solución se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, dando el **Ejemplo 93a** (120 mg) en forma de un sólido de color pardo. (M+H)⁺ = 327.

15 **Ejemplo 93**

Una mezcla del **Ejemplo 93a** (100 mg, 0,27 mmoles), TBTU (87 mg, 0,41 mmoles) y N-bencilmetilamina (104 μ l, 0,81 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 93** (18 mg, sal TFA) en forma de un polvo de color blanco. (M+H)⁺ = 474; RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ ppm 1,30 (s, 9H), 2,94 (s, 1,5H), 3,41 (s, 1,5H), 4,70 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 6,94 (td, J = 7,83, 1,26 Hz, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,24 (td, J = 7,32, 1,77, 1H), 7,27-7,46 (m, 6H), 7,76 (dd, J = 6,07, 1,76 Hz, 1H), 8,78 (ddd, J = 8,09, 7,83, 1,27 Hz, 1H), 10,62 (d, J = 4,30 Hz, 1H).

Ejemplo 94**N-(3-((Bencil(metil)amino)metil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina**

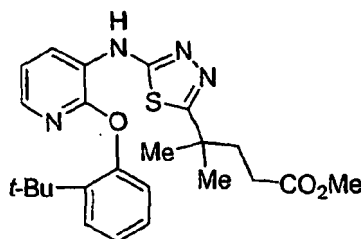
25 Una mezcla de N-bencilmetilamina (68 μ l, 0,53 mmoles), diisopropiletilamina (187 μ l, 1,06 mmoles) y clorhidrato de cloroacetamida (68 mg, 0,53 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 18 h. Después, se añadió 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-3-isotiocianatopiridina (**Ejemplo 1a**) (150 mg, 0,53 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió azodicarboxilato de dietilo (168 μ l, 1,06 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 94** (2 mg, sal 2TFA) en

forma de un producto de color blanco. $(M+H)^+ = 460$. RMN 1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,30 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 6,92 (dd, $J = 7,83, 1,26$ Hz, 1H), 7,12-7,39 (m, 9H), 7,42 (dd, $J = 7,83, 1,52$, 1H), 7,76 (dd, $J = 5,05, 1,26$, 1H), 8,89 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 10,82 (s, 1H).

El **Ejemplo 95** enumerado en la Tabla 3 se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 94**.

Ejemplo 96

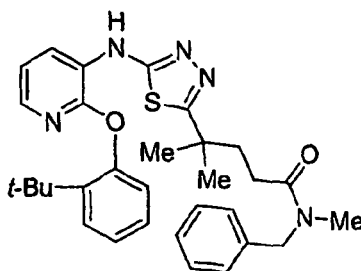
4-(5-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-metilpentanoato de metilo



Una mezcla de ácido 5-metoxi-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (500 mg, 2,87 mmoles), cloruro de oxalilo (250 μ l, 2,87 mmoles) y DMF (1 gota) en DCM (10 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se añadió 4-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)tiosemicarbazida (**Ejemplo 1b**) (908 mg, 2,87 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó en ácido sulfúrico concentrado y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua. El sólido formado se aisló por filtración, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/Hexanos), dando el **Ejemplo 96** (600 mg) en forma de un sólido de color blanco. $(M+H)^+ = 455$. RMN 1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,29 (s, 9 H), 1,70-1,85 (m, 3H), 2,05-2,15 (m, 3H), (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,50 (s, 3H), 6,91 (dd, $J = 7,83, 1,26$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 5,81$, 2H), 7,24 (td, $J = 7,58, 1,52$, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,83, 1,52$, 1H), 7,81 (dd, $J = 4,80, 1,52$, 1H), 8,83 (dd, $J = 8,08, 1,52$ Hz, 1H), 11,06 (s, 1 H).

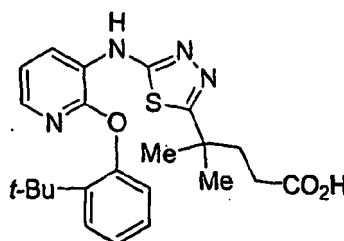
Ejemplo 97

N-Bencil-4-(5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N,4-dimetilpentanamida



Ejemplo 97a

Ácido 4-(5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-metilpentanoico



Una mezcla de 4-(5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-metilpentanoato de metilo (**Ejemplo**

96) (450 mg, 1,0 mmoles), hidróxido de litio hidrato (125 mg, 3 mmoles) en THF (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución de cloruro de amonio saturada y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (430 mg, sal TFA) en forma de un sólido de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 441$.

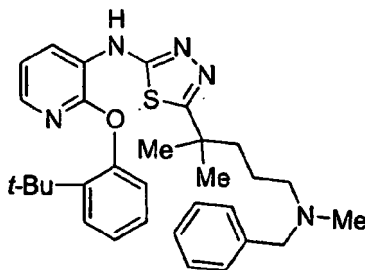
Ejemplo 97

Una mezcla del **Ejemplo 97a** (175 mg, 0,40 mmoles), TBTU (193 mg, 0,6 mmoles) y *N*-bencilmetilamina (52 μl , 0,4 mmoles) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 97** (40 mg, sal TFA) en forma de un polvo de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 544$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,29 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,90 (dd, $J = 7,83, 1,52$ Hz, 1H), 7,05-7,35 (m, 7H), 7,41 (dt, $J = 7,83, 2,02$, 1H), 7,68 (dd, $J = 4,80, 1,76$ Hz, 1H), 8,76 (t, $J = 6,32$ Hz, 1H), 10,19 (s, 1H).

Los **Ejemplos 98 y 99** enumerados en la Tabla 2 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 97**.

Ejemplo 100

N-(5-(5-(Bencil(metil)amino)-2-metilpentan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-amina

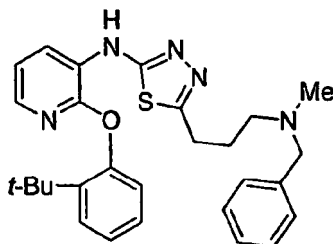


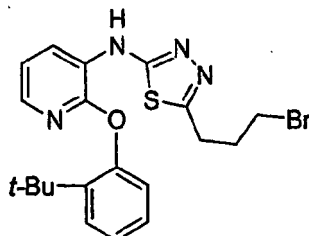
Una mezcla de *N*-bencil-4-(5-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-*N*,4-dimetilpentanamida (**Ejemplo 97**) (38 mg, 0,058 mmoles), hidruro de diisobutilaluminio (290 μl , 1,0 M/hexanos, 0,29 mmoles) en THF (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se añadió una solución de tartrato sódico potásico 1,0 M se añadió y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 100** (11 mg, sal TFA) en forma de un sólido de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 530$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,29 (s, 9H), 1,37 (s, 6H), 1,55-1,70 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,20 (dd, $J = 12,89, 6,06$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 12,38, 3,79$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 6,57, 1,26$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 5,05, 8,08$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,58, 1,52$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,83, 1,77$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,83, 1,52$ Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,70 (dd, $J = 4,80, 1,77$, 1H), 8,80 (dd, $J = 7,83, 1,26$ Hz, 1H), 9,32 (m, 1H), 10,25 (s, 1H).

El **Ejemplo 101** enumerado en la Tabla 2 se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 100**.

Ejemplo 102

N-(5-(3-(Bencil(metil)amino)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-amida



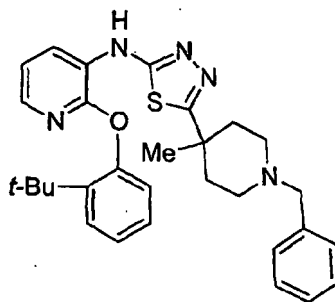
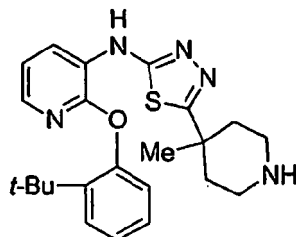
Ejemplo 102a**N-(5-(3-Bromopropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina**

El **Ejemplo 102a** se sintetizó siguiendo el procedimiento por el **Ejemplo 1** usando 4-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)tiosemicarbazida (**Ejemplo 1b**) con cloruro de 4-bromobutanoilo.

Ejemplo 102

Una mezcla del **Ejemplo 102a** (100 mg, 0,22 mmoles), *N*-bencilmetilamina (115 μ l, 0,89 mmoles) en DMF (4 ml) se calentó a 120 °C durante 5 minutos en un horno de microondas (Personal Chemistry). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 102** (22 mg, 2 sal TFA) en forma de un sólido de color blanco. $(M+H)^+ = 488$. RMN 1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,30 (s, 9H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,70 (d, $J = 4,80$ Hz, 3H), 3,00 (t, $J = 6,80$ Hz, 2H), 3,05-3,30 (m, 2H), 4,24 (dd, $J = 12,88, 6,32$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 12,38, 4,04$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 9,10, 1,01$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,09, 4,80$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,83, 6,32$ Hz, 1H), 7,22 (dt, $J = 7,58, 1,51$ Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 5H), 7,69 (dd, $J = 4,80, 1,52$, 1H), 8,78 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 9,54 (m, 1H), 10,25 (s, 1H).

Los **Ejemplos 103-105** enumerados en la Tabla 2 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 102**.

Ejemplo 106**N-(5-(1-Bencil-4-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina****Ejemplo 106a****2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-N-(5-(4-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-amina**

Una mezcla del ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-carboxílico (1,15 g, 4,74 mmoles), cloruro de oxalilo (4,13 μ l, 4,74 mmoles), diisopropiletilamina (1,67 ml, 9,48 mmoles) y DMF (1 gota) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 4-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)tiosemicarbazida

(**Ejemplo 1b**) (1,5 g, 4,74 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 20 °C. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó en ácido sulfúrico concentrado y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 106a** (350 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 424.

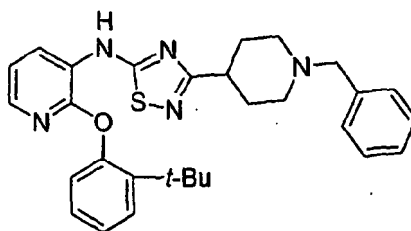
Ejemplo 106

Una mezcla del **Ejemplo 106a** (15 mg, 0,35 mmoles), benzaldehído (3,5 µl, 0,35 mmoles), ácido acético (50 µl), ortoformiato de trimetilo (0,5 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó a ta durante 18 h. Se añadió borohidruro de sodio (4 mg, 1,05 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 106** (8 mg, 2 sal TFA) en forma de un producto de color blanco. (M+H)⁺ = 460. RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ ppm (mezcla de rotámeros) 1,30-1,4 (m, 9H), 1,85-2,45 (s, 5H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 4H), 4,30 (d, J = 5,30 Hz, 0,6 H), 4,41 (d, J = 5,30 Hz, 1,4H), 6,90 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,10-7,35 (m, 3H), 7,40-7,55 (m, 5H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,09, 0,3H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 0,7H), 9,27 (s, 0,7H), 9,36 (s, 0,3H), 10,28 (s, 0,3), 10,41 (s, 0,7H).

Los **Ejemplos 107-125** enumerados en la Tabla 2 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 106**.

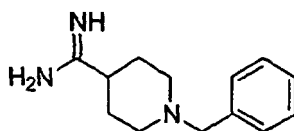
Ejemplo 126

N-(3-(1-Bencilpiperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-amina



Ejemplo 126a

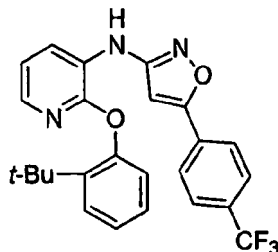
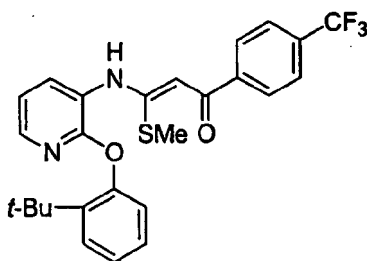
1-Bencilpiperidina-4-carboxamidina



Una mezcla de cloruro de amonio (216 mg, 4,04 mmoles), trimetilaluminio (2,02 ml, 2,0 M/tolueno, 4,04 mmoles), en tolueno (5 ml) se agitó a ta durante 30 minutos. Se añadió 1-bencilpiperidina-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,02 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una solución de tartrato sódico potásico 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 126a** (120 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 218.

Ejemplo 126

Una mezcla del **Ejemplo 126a** (120 mg, 0,55 mmoles), 2-(2-terc-butilfenoxi)-3-isotiocianatopiridina (**Ejemplo 1a**) (157 mg, 0,55 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (87 µl, 0,55 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 126** (9 mg, sal 2TFA) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 500. RMN ¹H (400 MHz, MeOD d₄) δ ppm 1,35 (s, 9H), 2,00-2,50 (m, 5H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,62 (d, J = 12,38 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,34 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,08, 5,05, 1H), 7,15-7,25 (m, 3 H), 7,45-7,55 (m, 5H), 7,72 (dd, J = 5,05, 1,52 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1H).

Ejemplo 127**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(4-(trifluorometil)fenil)isoxazol-3-il)piridin-3-amina****Ejemplo 127a**5 **(Z)-3-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-3-(metiltio)-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona**

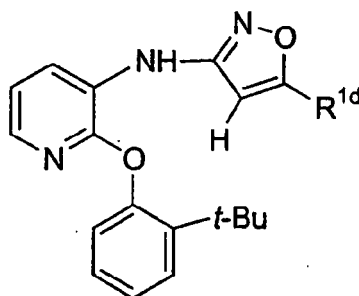
10 A una solución de 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanon (2 g, 10,63 mmoles) en DMF (45 ml) a 0 °C se le añadió en porciones el hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 425 mg, 10,63 mmol). Después de 30 min, se añadió 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-isotiocianatopiridina (**Ejemplo 1a**) (3,02 g, 10,63 mmoles) y la mezcla se permitió calentar a 23 °C. Después de 16 h, se añadió yodometano (0,73 ml, 11,69 mmoles) y la mezcla se agitó durante 24 h. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de EtOAc al 10-40%/hexano) proporcionó 2,1 g (45 %) del **Ejemplo 127a** en forma de un sólido de color naranja. (M+H)⁺ = 487. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,49 (s, 1H), 8,13 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,02 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H, J = 8,1, 1,3 Hz), 6,14 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

Ejemplo 127

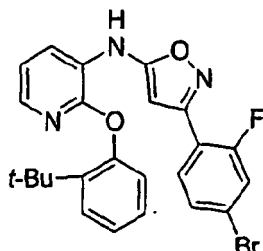
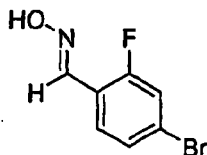
20 En un tubo resellable de 10 ml, se añadieron hidroxilamina (solución al 50% en agua, 50 µl, 0,823 mmoles) y 1 gota de ácido acético al **Ejemplo 127a** (100 mg, 0,206 mmoles) en alcohol etílico (1 ml). El tubo se cerró herméticamente con una capa de Teflon[®] y la mezcla se calentó a 85 °C durante 6 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 15 mg (16%, sal TFA) del **Ejemplo 127**. (M+H)⁺ = 454. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,91 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,86 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 4,8, 1,3 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,22 (td, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,31 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).

25 Los **Ejemplos 128-131** enumerados en la Tabla 4 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 127**.

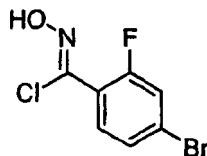
Tabla 4



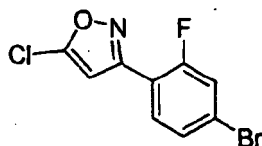
Ejemplo	R ^{1d}	(M+H) ⁺
127	4-CF ₃ -Ph	454
128	Ph	386
129	piridin-3-ilo	387
130	piridin-4-ilo	387
131	-CH(OMe) ₂	384

Ejemplo 1325 **N-(3-(4-Bromo-2-fluorofenil)isoxazol-5-il)-2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-amina****Ejemplo 132a****(E)-4-Bromo-2-fluorobenzaldehído oxima**

- 10 A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (6 g, 29,6 mmoles) en alcohol etílico (50 ml) a 23 °C se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,75 M, 9,5 ml, 35,5 mmoles) seguido de una solución acuosa de acetato sódico (1,50 M, 15,8 ml, 23,6 mmoles). Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido residual se lavó con agua (50 ml), se filtró, se añadió tolueno y la suspensión se concentró al vacío, proporcionando 5,43 g (84%) del
- 15 **Ejemplo 132a** en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 217. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 6,4,2,5 Hz), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 10,1, 9,0 Hz).

Ejemplo 132b**(Z)-4-Bromo-2-fluorocloruro de benzóilo oxima**

A una solución del **Ejemplo 132a** (5,43 g, 24,9 mmoles) en cloroformo (62 ml) a 0 °C se le añadió *N*-clorosuccinimida (3,66 g, 27,4 mmoles) seguido de la piridina (20 µl, 0,24 mmoles) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 23 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (dos veces), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 6,28 g (100%) del **Ejemplo 132b** en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 6,3, 2,5 Hz), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 10,3, 8. 9 Hz).

Ejemplo 132c**3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-5-cloroisoxazol**

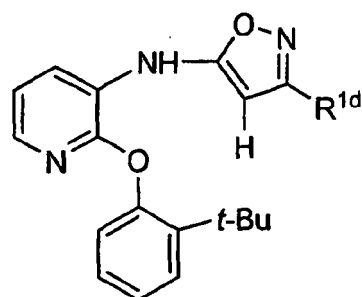
A una solución del **Ejemplo 132b** (6,28 g, 24,9 mmoles) en 1,1-dicloroetileno (39 ml) a 23 °C se le añadió gota a gota una solución de trietilamina (8,7 ml, 62,2 mmoles) en 1,1-dicloroetileno (39 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (dos veces), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 5%/hexanos), proporcionando 2,69 g (39%) del **Ejemplo 132c** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (dd, 1H, J = 6,3, 2,5 Hz), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H, J = 10,6, 8,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 132

A una solución de 2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-3-aminopiridina (**Intermedio 1**) (4,38 g, 18,08 mmoles) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de *n*-butil litio (11,3 ml, 18,08 mmoles) en hexanos. Después de 20 minutos, se añadió el **Ejemplo 132c** (2,5 g, 9,04 mmoles), se dejó que la mezcla alcanzara 23 °C y se agitó a 23 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10%/hexanos), proporcionando 1,97 g (45%) del **Ejemplo 132**. (M+H)⁺ = 482. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,92 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 6,3, 2,5 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 4,8, 1,6 Hz), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22 (td, 1H, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,1, 1,3 Hz), 6,10 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).

Los **Ejemplos 133-134** enumerados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 132**.

Tabla 5

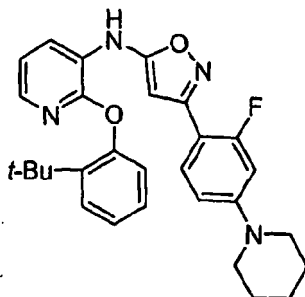


Ejemplo	R ^{1d}	(M+H) ⁺
132	2-F-4-Br-Ph	482
133	Ph	386
134	3-CH ₂ OH-Ph	416
135	2-F-4-(piperidin-1-il)-Ph	487
136	2-F-4-(azepan-1-il)-Ph	501
137	2-F-4-(pirrolidin-1-il)-Ph	473
138	2-F-4-(2-CH ₂ NMe ₂ -Ph)-Ph	537
139	2-F-4-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph	577
140	CO ₂ Et	382
141	3-NO ₂ -Ph	431
142	4-SO ₂ Me-Ph	464
143	2-Cl-Ph	420
144	2,4-diMe-Ph	414
145	benzo[b]tien-3-ilo	442
146	3-Ph-isoxazol-5-ilo	453
147	3-CN-Ph	411
148	3-Me-4-Cl-Ph	434
149	3-NO ₂ -4-Cl-Ph	465
150	naftil-2-ilo	436
151	3,4-diCl-Ph	455
152	4-NO ₂ -Ph	431
153	4-CN-Ph	411
154	4-Ph-Ph	462
155	3-F-Ph	404
156	2-F-4-Cl-5-Me-Ph	452
157	2-F-Ph	404

(continuación)		
Ejemplo	R ^{1a}	(M+H) ⁺
158	4-ciclohexil-Ph	468
159	3-Ph-5-Me-isoxazol-4-ilo	467
160	5-Ph-tien-2-ilo	468
161	1,3-benzodioxol-4-ilo	430
162	3-CH ₂ N(Me)Bn-Ph	519
163	3-(CH ₂ -piperidin-1-il)-Ph	483
164	3-(CH ₂ -morfolin-4-il)-Ph	485
165	3-(CH ₂ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-Ph	531
166	3-(CH ₂ -4-Me-piperazin-1-il)-Ph	498
167	3-CH ₂ NMe ₂ -Ph	443
168	3-(CH ₂ -piperazin-1-il)-Ph	484
169	CON(Me)Bn	457
170	-CH ₂ N(Me)Bn	443
171	4-(1H-tetrazol-5-il)-Ph	454

Ejemplo 135

2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-N-(3-(2-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)isoxazol-5-il)piridin-3-amina

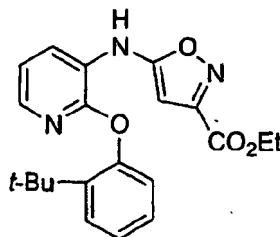
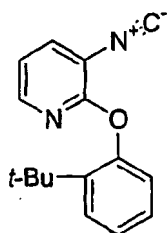


5

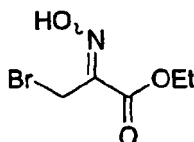
Un matraz resellable secado al horno de 15 ml se tapó con un tapón de caucho, se evacuó y cargó de nuevo con argón. El matraz se cargó con N-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)isoxazol-5-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 132**) (35 mg, 0,073 mmoles), *terc*-butóxido sódico (10 mg, 0,102 mmoles), Pd₂(dba)₃ (3 mg, 0,003 mmoles), (o-bifenil)PCy₂ (2,1 mg, 5,24 mmoles), se evacuó y se cargó de nuevo con argón. Se añadieron tolueno (0,72 ml) y piperidina (8,6 µl, 0,087 mmoles) y el argón se burbujeó a través de la mezcla durante 20 min. El tapón de caucho se reemplazó con un tapón de rosca de Teflon®, el matraz se selló y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 10 mg (30%, sal TFA) del **Ejemplo 135**. (M+H)⁺ = 487. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,22, (td, 1H, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,10-7,16 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,03 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 3,22 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

15

Los **Ejemplos 136-139** enumerados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 135**.

Ejemplo 140**5-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)isoxazol-3-carboxilato de etilo****Ejemplo 140a****5 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-3-isocianopiridina**

El **Ejemplo 140a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Barton y col., (Tetrahedron, 1988, 44, 3501-3512) usando 2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Intermedio 1**) (1 g, 4,12 mmoles), proporcionando 696 mg (67%) del compuesto del título. $(M+H)^+ = 253$.

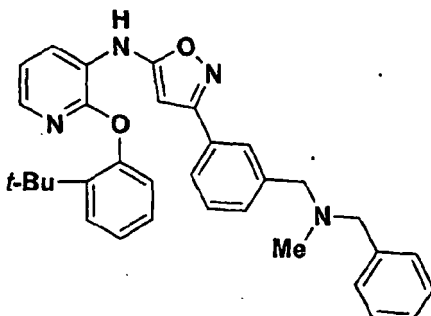
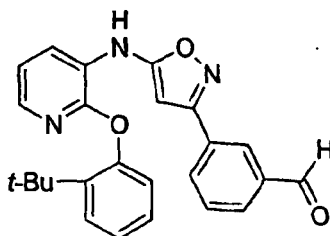
10 Ejemplo 140b**3-Bromo-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo**

El **Ejemplo 140b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Boger y col., en J. Am. Chem. Soc, 1991, 113(5), 1713-1729.

15 Ejemplo 140

A una solución del **Ejemplo 140b** (55 mg, 0,26 mmoles) en DCM (1,3 ml) se le añadió una solución del **Ejemplo 140a** (1 M en DCM, 524 μ l, 0,52 mmoles) y carbonato sódico (56 mg, 0,52 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 h, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 20 mg (sal TFA al 20%) del **Ejemplo 140**. $(M+H)^+ = 382$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,89 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,22, (td, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,32 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,26 (s, 9H).

Los **Ejemplos 141-161** enumerados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 140**.

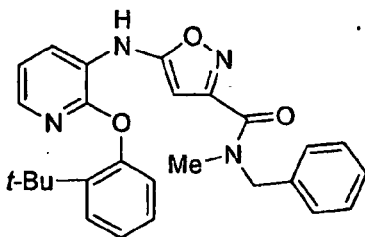
Ejemplo 162**N-(3-(3-((Bencil(metil)amino)metil)fenil)isoxazol-5-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina****Ejemplo 162a**5 **3-(5-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)isoxazol-3-il)benzaldehído**

10 A una solución de (3-(5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)isoxazol-3-il)fenil) metanol (378 mg, 0,91 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (424 mg, 1,00 mmoles). La mezcla se agitó a 23 °C durante 15 min y después se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato, una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de EtOAc al 30-50%/hexano), proporcionando 328 mg (87%) del **Ejemplo 162a**. (M+H)⁺ = 414.

Ejemplo 162

15 A una solución del **Ejemplo 162a** (20 mg, 0,048 mmoles) en DMF (0,5 ml) se le añadió N-metil(fenil)metanamina (17 mg, 0,14 mmoles), ácido acético (12,5 µl) y ortoformiato de trimetilo (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, después se añadió borohidruro sódico (5,5 mg, 0,14 mmoles) y después de 3 h, se añadió una solución acuosa al 50% de metanol y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 6,6 mg (sal TFA al 18%) del **Ejemplo 162**. (M+H)⁺ = 519.

20 Los **Ejemplos 163-168** enumerados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 162**.

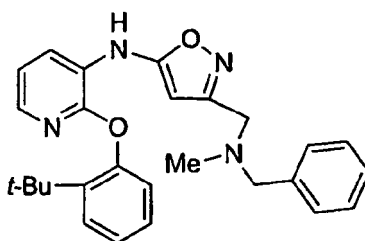
Ejemplo 169**N-Bencil-5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-N-metilisoxazol-3-carboxamida**

En una atmósfera de argón, en un tubo resellable equipado con un tapón de caucho, se añadió una solución de

trimetilaluminio (2 M en tolueno, 157 μ l, 0,31 mmoles) a metilbencilamina (40 μ l, 0,31 mmoles) en tolueno a 0 °C. La mezcla se calentó hasta alcanzar temperatura ambiente y después de 1 h, se añadió 5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)isoxazol-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,16 mmoles), el tapón de caucho se reemplazó por una tapa de Teflon®, se selló y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 35 mg (sal TFA al 48%) del **Ejemplo 169**. (M+H)⁺ = 457. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,95 (s, 1H, rotámero A), 9,93 (s, 1H, rotámero B), 7,90-7,85 (m, 2H, rotámeros), 7,77-7,75 (m, 2H, rotámeros), 7,40-7,19 (m, 12H, rotámeros), 7,15-7,07 (m, 4H, rotámeros), 6,94-6,91 (m, 2H, rotámeros), 5,85 (s, 1H, rotámero A), 5,80 (s, 1H, rotámero B), 4,67 (s, 2H, rotámero A), 4,66 (s, 2H, rotámero B), 3,00 (s, 3H, rotámero B), 2,85 (s, 3H, rotámero A), 1,27 (s, 9H, rotámero A), 1,27 (s, 9H, rotámero B).

Ejemplo 170

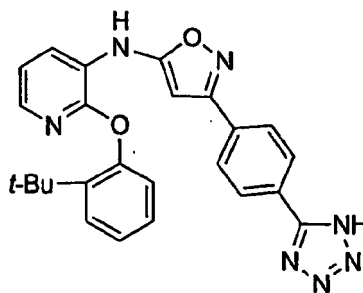
N-(3-((Bencil(metil)amino)metil)isoxazol-5-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



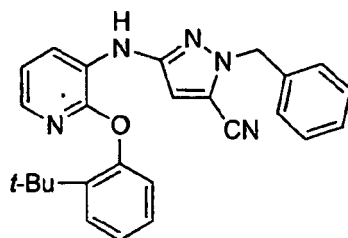
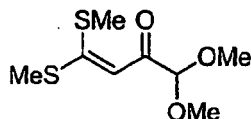
A una solución de N-bencil-5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-N-metilisoxazol-3-carboxamida (**Ejemplo 169**) (18,7 mg de sal TFA, 0,033 mmoles) en THF (1 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (2 mg, 0,053 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se inactivó con una solución de sal Rochelle y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 6 mg (41% de sal TFA) del **Ejemplo 170**. (M+H)⁺ = 443. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (s ancho, 1H, rotámero A), 10,00 (s ancho, 1H, rotámero B), 7,88 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,55-7,45 (m ancho, 5H), 7,39 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,22 (td, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 5,83 (s, 1H), 4,50-4,25 (m ancho, 4H), 2,68 (s ancho, 3H), 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 171

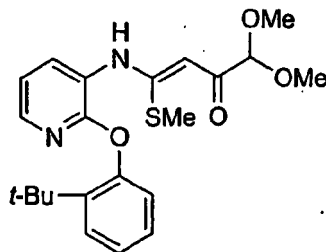
N-(3-(4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)isoxazol-5-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



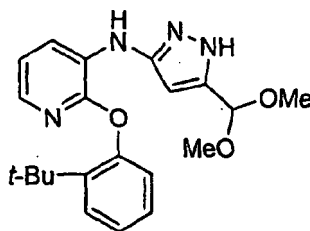
A una solución de 4-(5-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)isoxazol-3-il)benzonitrilo (**Ejemplo 153**) (120 mg, 0,29 mmoles) en DMF (1,3 ml) se le añadió azida sódica (21 mg, 0,32 mmoles) y cloruro de amonio (17 mg, 0,32 mmoles) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 días. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 0,92 mg (sal TFA al 0,6%) del **Ejemplo 171**. (M+H)⁺ = 454.

Ejemplo 172**1-Bencil-3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo****Ejemplo 172a**5 **1,1-Dimetoxi-4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona**

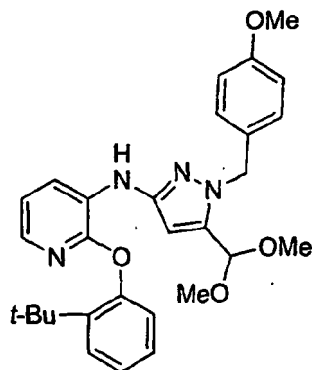
El **Ejemplo 172a** se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Mahata y col., en Tetrahedron, 2003, 59, 2631-3639.

Ejemplo 172 b10 **(Z)-4-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,1-dimetoxi-4-(metiltio)but-3-en-2-ona**

El **Ejemplo 172b** se preparó, siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 132**, usando 2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Intermedio 1**) (4,30 g, 17,8 mmoles), **Ejemplo 172a** (3,29 g, 14,8 mmoles), *n*-butil litio (765 μ l, 5,48 mmoles) y THF (105 ml) en forma de un sólido de color castaño (4,04 g, 66%). $(M+H)^+ = 417$.

15 **Ejemplo 172c****2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(dimetoximetil)-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina**

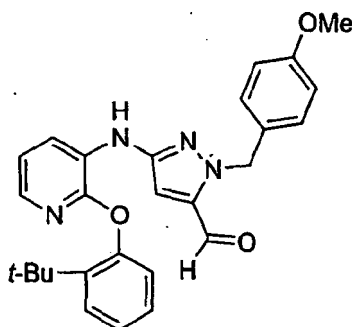
A una solución del **Ejemplo 172b** (2,5 g, 6,0 mmoles) en etanol (12 ml) se le añadió hidrazina hidrato (280 μ l, 9,0 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se permitió enfriar y se concentró al vacío. Después, se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 40%/hexanos), proporcionando 2,07 g (90%) del **Ejemplo 172c**. $(M+H)^+ = 383$.

Ejemplo 172d**N-(1-(4-Metoxibencil)-5-(dimetoximetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina**

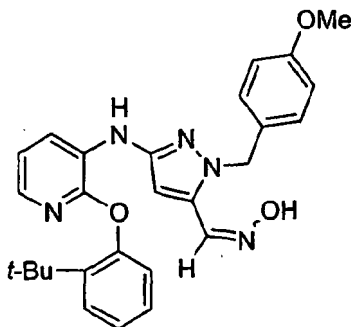
- 5 A una solución del **Ejemplo 172c** (1,31 g, 3,42 mmoles) en THF (17 ml) se le añadieron alcohol 4-metoxibencílico (854 μ l, 6,85 mmoles), tributilfosfina (1,71 ml, 6,85 ml) y 1,1'-azobisdimetilformamida (1,18 g, 6,85 mmoles). La mezcla se agitó a 23 °C durante 28 h, se filtró, se lavó con THF y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 25-40%/hexanos), proporcionando 792 mg (46%) del **Ejemplo 172d**. $(M+H)^+ = 503$.

Ejemplo 172e

- 10 **1-(4-Metoxibencil)-3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbaldehído**



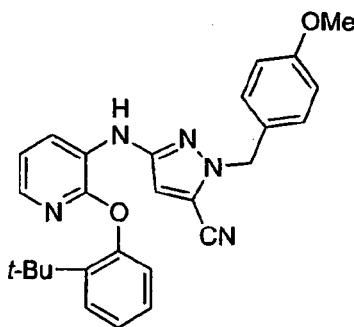
- 15 A una solución del **Ejemplo 172d** (782 mg, 1,55 mmoles) en THF (8 ml) se le añadió a una solución acuosa al 50% de ácido acético (20 ml). Después de 24 h, la mezcla se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se extrajo con cloroformo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, dando 657 mg (92%) del **Ejemplo 172e**. $(M+H)^+ = 457$.

Ejemplo 172f**1-(4-Metoxibencil)-3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima**

A una solución del **Ejemplo 172e** (492 mg, 1,08 mmoles) en etanol (2,15 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (150 mg, 2,16 mmoles). La mezcla se agitó a 23 °C durante 21 h, después se concentró al vacío, se añadió agua y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 500 mg (99%) del **Ejemplo 172f**. (M+H)⁺ = 472.

Ejemplo 172g

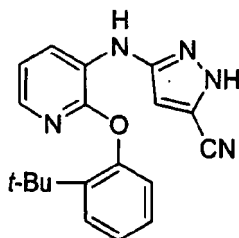
1-(4-Metoxibencil)-3-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo



A una solución del **Ejemplo 172f** (500 mg, 1,06 mmoles) en éter dietílico (5,3 ml) se le añadió cloruro de tionilo (155 µl, 2,12 mmoles) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara 23 °C, se agitó durante 2 h, se añadió agua y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 15-30%/hexano), proporcionando 334 mg (70%) del **Ejemplo 172g**. (M+H)⁺ = 454.

Ejemplo 172h

3-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo



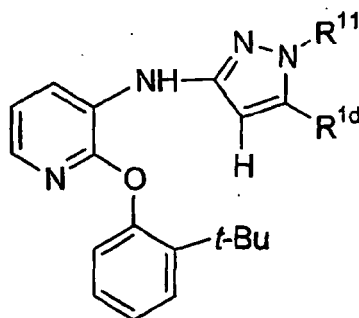
El **Ejemplo 172g** (238 mg, 0,52 mmoles) se colocó en un recipiente para microondas y se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se calentó durante 5 minutos a 100 °C, después se enfrió a 23 °C y se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20%/hexanos), proporcionando 160 mg (93 %) del **Ejemplo 172h**. (M+H)⁺ = 334.

Ejemplo 172

A una solución del **Ejemplo 172h** (20 mg, 0,076 mmoles) en THF (1 ml) se le añadió alcohol bencílico (12 µl, 0,120 mmoles), tributilfosfina (30 ml, 0,12 mmoles) y 1,1'-azobisdiraetilformamida (21 mg, 0,12 mmoles). La mezcla se agitó a 23 °C durante 21 h, se filtró, se lavó con THF y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 3 mg (sal TFA al 12%) del **Ejemplo 172**. (M+H)⁺ = 424. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,41-7,38 (m, 3H), 7,33 (tt, 1H, J = 7,3, 2,6 Hz), 7,27 (dd, 2H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,21 (td, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,13 (td, 1H, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 7,8, 4,8 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,84 (s, 1H), 1,30 (s, 9H).

Los **Ejemplos 173-188** enumerados en la Tabla 6 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 172**.

Tabla 6

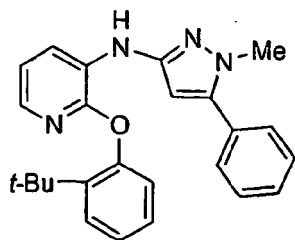


Ejemplo	R ¹¹	R ^{1d}	(M+H) ⁺
172	Bn	CN	424
173	fenetilo	CN	438
174	-(CH ₂) ₂ -indol-3-ilo	CN	477
175	-(CH ₂) ₂ -tien-2-ilo	CN	444
176	-(CH ₂) ₂ -piridin-2-ilo	CN	439
177	-(CH ₂) ₂ -piridin-4-ilo	CN	439
178	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-tiazol-5-ilo)	CN	459
179	-(CH ₂) ₂ SMe	CN	408
180	-(CH ₂) ₂ OMe	CN	392
181	neohexilo	CN	418
183	-CH ₂ -ciclopropilo	CN	388
184	n-Bu	CN	390
185	4-CF ₃ -Bn	CN	492
186	Bn	Ph	475
187	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	2-F-Ph	488
188	fenetilo	2-F-Ph	507
189	Me	Ph	399
191	Me	2-F-Ph	417
192	Me	4-CF ₃ -Ph	467
194	H	Ph	385
197	Me	CN	348
198	Et	Ph	413
199	fenetilo	CONMe ₂	484
202b	Ph	CN	410
477	-CH ₂ -tien-2-ilo	CN	430
478	2-F-6-Cl-Bn	CN	477

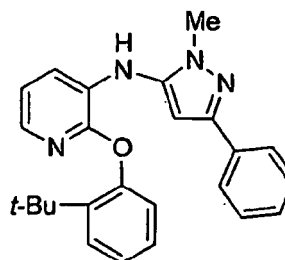
(continuació n)

Ejemplo	R ¹¹	R ^{1d}	(M+H) ⁺
479	-CHMe-furan-2-ilo	CN	428
480	2-Cl-Bn	CN	459
481	2-Cl-4-F-Bn	CN	477
482	2-Br-Bn	CN	503
483	-CHMe-Ph	CN	438
484	-(CH ₂) ₂ S(i-Pr)	CN	436
485	-(CH ₂) ₂ SEt	CN	422
486	-(CH ₂) ₃ SMe	CN	422
487	3-Cl-Bn	CN	459
488	4-SMe-Bn	CN	470
489	4-Cl-fenetilo	CN	473
490	-(CH ₂) ₂ O(4-Cl-Ph)	CN	489
491	3,5-diCl-Bn	CN	493
492	4-Br-Bn	CN	503
493	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ Cl	CN	441
494	2-F-4-Br-Bn	CN	521
495	-(CH ₂) ₂ -tien-3-ilo	CN	444

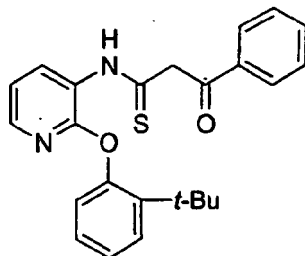
Ejemplos 189 y 190

Ejemplo 189: 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-N-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina5 Ejemplo 190: 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-N-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-amina

Ejemplo 189



Ejemplo 190

Ejemplo 189a**N- (2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-oxo-3-fenilpropanotioamida**

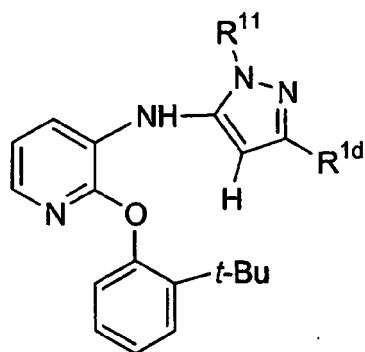
A una solución de acetofenona (123 μ l, 1,05 mmoles) en THF (4,4 ml) a -78 °C se le añadió la solución de LiHMDS (1 M/THF, 1,14 ml, 1,30 mmoles). Después de 30 min, se añadió 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-isotiocianatopiridina (**Ejemplo 1a**) (250 mg, 1,00 mmoles) y se dejó que la mezcla alcanzara 23 °C. Después de 17 h, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa de cloruro de amonio saturado (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica separada se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por trituración en una mezcla de EtOAc al 10%/hexanos, proporcionando 180 mg (51%) del **Ejemplo 189a**. (M+H)⁺ = 405.

Ejemplos 189 y 190

Los **Ejemplos 189 y 190** se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 127** usando el **Ejemplo 189a** (22,2 mg, 0,06 mmoles) y metilhidrazina (12 μ l, 0,22 mmoles). Los **Ejemplos 189 y 190** se separaron por HPLC preparativa (disolvente A: acetonitrilo al 10%-agua al 90% + TFA al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo al 90%-agua al 10% + TFA al 0,1%, con el 20% de B hasta el 100% en gradiente de 7 minutos. Columna: YMC Pack C-18 20 x 100 mm. Caudal = 20 ml/min), produciendo 10 mg (35%, sal TFA) del **Ejemplo 190** y 9 mg (32%, sal TFA) del **Ejemplo 189**. **Ejemplo 190**: (M+H)⁺ = 399. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, 2H, J = 7,1, 1,2 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,28 (tt, 1H, J = 7,3), 7,23, (td, 1H, J = 7,3, 1,8 Hz), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,71 (s, 3R), 1,34 (s, 9H). **Ejemplo 189**: (M+H)⁺ = 399. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,21 (td, 1H, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,13 (td, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 8,1, 4,8 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,19 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

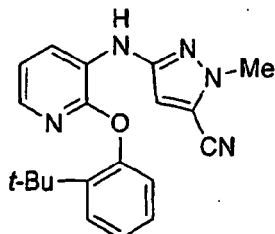
Los **Ejemplos 191-192 y 194** enumerados en la Tabla 6 y los **Ejemplos 193 y 195-196** enumerados en la Tabla 7 se prepararon usando la benzofenona substituida disponible en el mercado apropiada siguiendo el procedimiento descrito por los **Ejemplos 189 y 190**.

Tabla 7



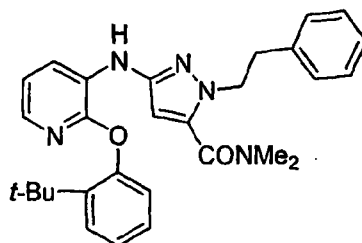
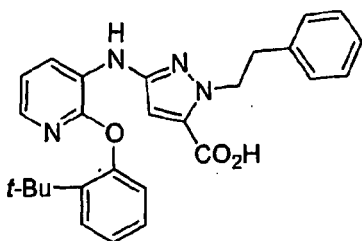
Ejemplo	R ¹¹	R ^{1d}	(M+M) ⁺
190	Me	Ph	399
193	H	2-F-Ph	
195	Me	2-F-Ph	417
196	Me	4-CF ₃ -Ph	467
202a	Ph	CN	410

Ejemplo 197

5 3-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo

10 A una solución de 3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (**Ejemplo 172h**) (47 mg, 0,141 mmoles) en THF (1,4 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (60 %, 5,6 mg, 0,141 mmoles). Después de 5 minutos, se añadió yodometano (9 µl, 0,141 mmoles), se dejó que la mezcla alcanzara 23 °C y se agitó durante 20 h. Se añadió NH₄Cl saturado y la fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 5 mg (10%, sal TFA) del **Ejemplo 197**. (M+H)⁺ = 348. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,24-7,17 (m, 3H), 7,12 (td, 1H, J = 7,6, 1,5 Hz), 6,95 (dd, 1H, J = 6,4, 4,8 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 7,8, 1,3 Hz), 6,82 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

15 El **Ejemplo 198** enumerado en la Tabla 6 se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 197**.

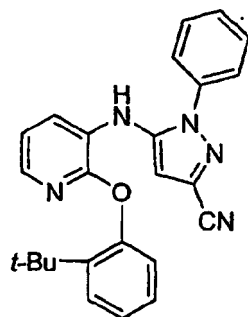
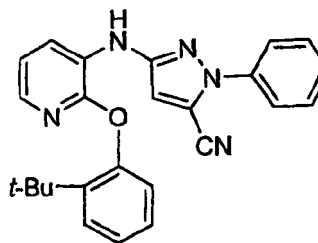
Ejemplo 199**3-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-N,N-dimetil-1-fenetil-1H-pirazol-5-carboxamida****Ejemplo 199a****5 Ácido 3-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-fenetil-1H-pirazol-5-carboxílico**

10 A 3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-fenetil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (**Ejemplo 177**) (75,6 mg, 0,17 mmoles) en metanol (7,2 ml) se le añadió una solución de NaOH 1 N (2,76 ml, 2,76 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío, se acidificó usando HCl 1 N (hasta un pH = 1) y después se extrajo (tres veces) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 14,2 mg (18%) del **Ejemplo 199a**. (M+H)⁺ = 457.

Ejemplo 199

15 Al **Ejemplo 199a** (5,7 mg, 0,012 mmoles) en 1 ml de N,N-dimetilformamida se le añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20 mg, 0,104 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,104 mmoles), N,N-dimetilamina (2 M en THF, 52 µl, 0,104 mmoles) y base de Hunig (36 µl, 0,208 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C y se añadió agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄ anh.), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 3 mg (42%, sal TFA) del **Ejemplo 199**. (M+H)⁺ = 484. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

20 8,32 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,8, 105 Hz), 7,27-7,17 (m, 5H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H, J = 7,8, 4,8 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,12 (s, 1H), 4,39 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,05 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,86 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 202a**2 5-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonitrilo****Ejemplo 202b****3-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-fenil-1H-pirazol-5-carbonitrilo****Ejemplo 202a****Ejemplo 202b**

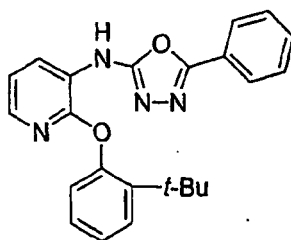
5

10

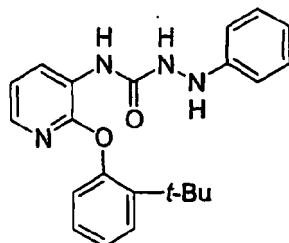
15

20

Un matraz resellable secado al horno de 15 ml se tapó con un tapón de caucho, se evacuó y se cargó de nuevo con argón. El matraz se cargó con 3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (**Ejemplo 172h**) (20 mg, 0,076 mmoles), ácido fenil borónico (14,5 mg, 0,120 mmoles), Cu(OAc)₂ (16,3 mg, 0,089 mmoles), piridina (10 µl, 0,120 mmoles) y 4 Å de tamices moleculares (44 mg), se evacuó y se cargó de nuevo con argón. Después, se añadió diclorometano (1,0 ml) y el tapón de goma se reemplazó con un tapón de rosca de Teflon®, el matraz se selló y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (disolvente A: acetonitrilo al 10%-agua al 90% + TFA al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo al 90%-agua al 10% + TFA al 0,1%, con el 20% de B hasta el 100% en gradiente de 7 min. Columna: YMC Pack C-18 20 x 100 mm. Caudal = 20 ml/minutos, produciendo 7,3 mg (14%, sal TFA) del **Ejemplo 202a** y 6,8 mg (14%, sal TFA) del **Ejemplo 202b**. **Ejemplo 202a:** (M+H)⁺ = 410. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,64 (dd, 2H, J = 7,1, 1,5 Hz), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,36 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,20, (td, 1H, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H, J = 7,9, 7,5 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 7,8, 1,3 Hz), 1,24 (s, 9H). **Ejemplo 202b:** (M+H)⁺ = 410. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,61 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 4,6, 1,3 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,23 (td, 1H, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,14 (td, 1H, J = 7,3, 1,2 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H, J = 7,9, 5,0 Hz), 6,92 (dd, 1H, J = 8,1, 1,3 Hz), 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 203**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-amina**

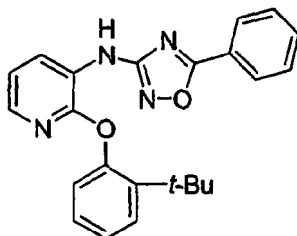
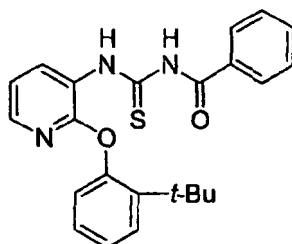
25

Ejemplo 203a**4-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-il)-1-fenilsemicarbazida**

Una mezcla de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-aminopiridina (**Intermedio 1**) (358 mg, 1,48 mmoles), 1,1-carbonilimidazol (239 mg, 1,48 mmoles) e hidrazida benzoico (200 mg, 1,48 mmoles) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió cloruro de amonio saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se evaporaron, produciendo un residuo oleoso que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el **Ejemplo 203a** (75 mg). (M+H)⁺ = 405.

Ejemplo 203

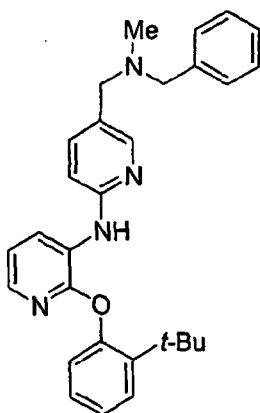
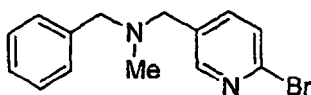
Se añadió hexacloroetano (25 mg, 0,1 mmoles) a una mezcla del **Ejemplo 203a** (34 mg, 0,08 mmoles), trifenilfosfina (37 mg, 0,14 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (73 µl, 0,42 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (sulfato sódico anhidro), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. (M+H)⁺ = 387; sal mono-TFA: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 6,91 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,15-7,23 (m, 3 H), 7,42 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,58 (m, 3 H), 7,81 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,91 (m, 2 H), 8,50 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 10,52 (s, 1H).

Ejemplo 204**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-amina****Ejemplo 204a****1-Benzoil-3-[2-(2-*tert*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-tiourea**

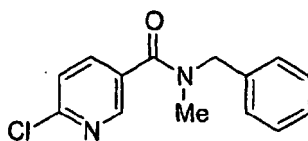
Una mezcla de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-aminopiridina (**Intermedio 1**) (200 mg, 0,82 mmoles) y isotiocianato de benzoílo (133 µl, 0,99 mmoles, 1,2 equiv.) en DCM (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de EtOAc al 0-50%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 204a** en forma de un polvo mullido de color blanco. (M+H)⁺ = 406,29.

Ejemplo 204

Se añadió hidruro sódico (16 mg, dispersión en aceite al 60%, 0,39 mmoles) a una mezcla del **Ejemplo 204a** (160 mg, 0,39 mmoles) en THF (2,0 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 5 minutos. Se añadió yodometano (27 μ l, 0,44 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en etanol. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (27 mg, 0,39 mmoles) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h. Después, la mezcla se dejó enfriar, se añadió cloruro de amonio saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se evaporaron, produciendo un residuo oleoso que se purificó por HPLC preparativa inversa. (M+H)⁺ = 387; sal mono-TFA: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 6,90 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo 208**5-((Bencil(metil)amino)metil)-N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)piridina-2-amina****Ejemplo 208a****N-((6-Bromopiridin-3-il)-N-metil(fenil)metanamina**

A una solución de 6-bromonicotinaldehído (930 mg, 5,0 mmoles) y *N*-(6-bromopiridin-3-il)-*N*-metil(fenil)metanamina (727 mg, 6,0 mmoles) en THF seco (10 ml) se le añadió NaBH(OAc)₃ (1,59 g, 7,5 mmoles) seguido de AcOH (300 mg, 5,0 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h y se vertió en una solución acuosa saturada de NaBH(OAc)₃. La solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de EtOAc/hexano) proporcionó el **Ejemplo 208a** (1,16 g, 80%) en forma de un aceite de color pardo ligero.

Ejemplo 208b**N-Bencil-6-cloro-N-metilnicotinamida**

Una solución de *N*-metil(fenil)metanamina (424 mg, 3,5 mmoles) y Et₃N (0,98 ml, 7,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató lentamente con una suspensión de cloruro de 6-cloronicotinoílo (528 mg, 3,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). La

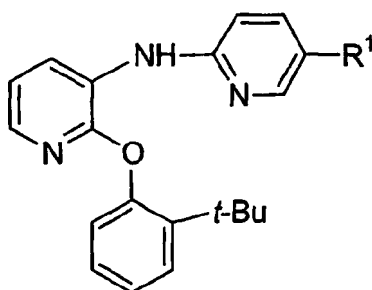
reacción se agitó a 23 °C durante 1 h y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el material en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:1 de EtOAc/hexano) proporcionó el **Ejemplo 208b** (450 mg, 32%) en forma de un aceite espeso incoloro.

Ejemplo 208

- 5 A una solución de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Intermedio 1**) (100 mg, 0,413 mmoles) y el **Ejemplo 208a** (145 mg, 0,50 mmoles) en tolueno libre de oxígeno (2 ml) se le añadió catalizador Nolan (25 mg) seguido de *tert*-butóxido sódico (39 mg, 0,41 mmoles). La reacción se agitó a 85 °C durante 20 h y se dividió entre H₂O y AcOEt. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el material en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de CH₃CN al 5-10%/CH₂Cl₂) proporcionó el **Ejemplo 208** (88 mg, 47%) en forma de un aceite espeso. (M + H)⁺ = 452; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,16-7,27 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H).

- 15 Los **Ejemplos 209-211** enumerados en la Tabla 8 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 208**.

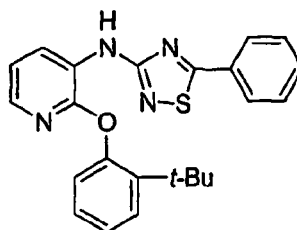
Tabla 8



Ejemplo	R ¹	(M+H) ⁺
208	-CH ₂ N(Me)Bn	387
209	-CH ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ Ph	467
210	-CH ₂ -(4-Bn-piperidin-1-ilo)	507
211	CON(Me)(Bn)	466
215	CO ₂ Me	378

Ejemplo 212

- 20 **2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)piridina-3-amina**

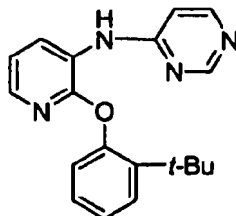


- 25 Una solución de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-yodopiridina (**Ejemplo 206a**) (145 mg, 0,413 mmoles) y 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-amina (88 mg, 0,50 mmoles) (F. Kurzer, J. Chem. Soc, 1956, 4524) en tolueno libre de oxígeno (2 ml) se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5,2 mg, 0,0056 mmoles), 1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno (5,0 mg, 0,009 mmoles) y *tert*-butóxido sódico (40 mg, 0,42 mmoles). La reacción se calentó a 120 °C durante 16 h, se enfrió a 23 °C, se diluyó con AcOEt y se lavó con H₂O. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, dando un material en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂) proporcionó el **Ejemplo 212** (138 mg,

83%). $(M+H)^+ = 402$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (s, 9H), 6,97 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,9, 5,0$ Hz, 1H), 7,20 (dt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,48-7,61 (m, 4H), 7,82 (dd, $J = 6,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,94-8,0 (m, 2H), 8,18 (s a, 1H), 8,95 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 213

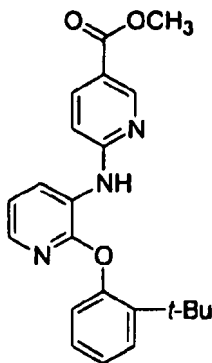
5 N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-amina



El **Ejemplo 213** se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 212**.

Ejemplo 215

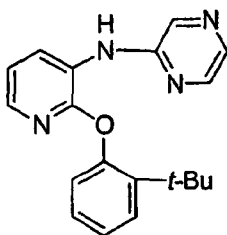
6-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)nicotinato de metilo



10 A una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Intermedio 1**) (100 mg, 0,413 mmoles) y 6-cloronicotinato de metilo (355 mg, 2,07 mmoles) en THF libre de oxígeno (2 ml) se le añadió catalizador de Nolan (10 mg) seguido de *terc*-butóxido sódico (39 mg, 0,41 mmoles). La reacción se agitó a reflujo durante 3 h y se dividió entre H_2O y AcOEt. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando el material en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, AcOEt al 15%/hexanos el CH_2Cl_2) proporcionó el **Ejemplo 215** (18 mg, 12%). $(M+H)^+ =$
 15 378,1817; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,1, 5,0$ Hz, 1H), 7,16 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 8,80 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 1,8, 1H$).

20 Ejemplo 216

N-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridina-3-il)pirazin-2-amina

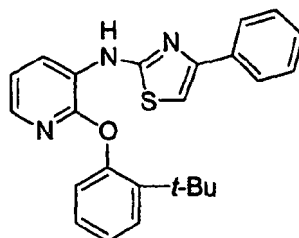


Una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (342 mg, 1,41 mmoles) en THF seco (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató sucesivamente con *n*-BuLi (1,6 M, 0,89 ml, 1,42 mmoles) y cloropirazina (90 mg, 0,79 mmoles). Después de

agitarse a 23 °C durante 24 h, la reacción se diluyó con AcOEt. La solución orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el material en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂) proporcionó el **Ejemplo 216** (40 mg, 16%) en forma de una espuma de color amarillo. (M+H)⁺ = 320; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9H), 7,00 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,84 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H).

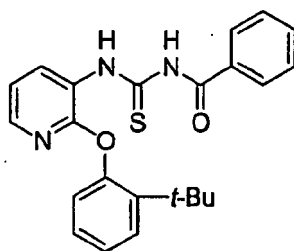
Ejemplo 217

[2-(2-*terc*-Butil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-fenil-tiazol-2-il)-amina



Ejemplo 217a

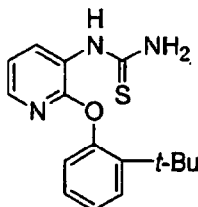
1-Benzoil-3-[2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-tiourea



Una mezcla de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-3-aminopiridina (200 mg, 0,82 mmoles) e isotiocianato de benzoílo (133 µl, 0,99 mmoles, 1,2 equiv.) en DCM (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de EtOAc al 0-50%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 217a** en forma de un polvo mullido de color blanco. (M+H)⁺ = 406,29.

Ejemplo 217b

[2-(2-*terc*-Butil-fenoxi)-piridin-3-il]-tiourea



Una mezcla del **Ejemplo 217a** (100 mg, 0,24 mmoles) y una solución LiOH 2 N (240 µl, 0,48 mmoles, 2 equiv.) en una mezcla 1:1 de MeOH y THF (2 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en EtOAc (15 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50%/hexano) dio el **Ejemplo 217b** (62 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 302,25.

Ejemplo 217

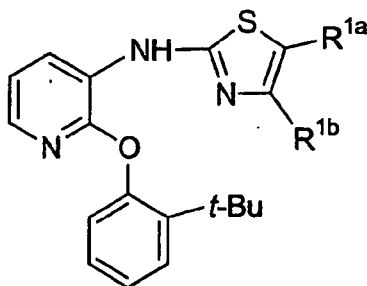
Una mezcla del **Ejemplo 217b** (13 mg, 0,043 mmoles), 2-bromoacetofenona (9 mg, 0,045 mmoles) en etanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida

(12 g de columna de sílice ISCO, gradiente de EtOAc al 0-50%/hexano), dando el **Ejemplo 217** (10,1 mg) en forma de un polvo de color blanco. Fr (EtOAc al 30%/hexano) 0,70; (M+H)⁺ = 402,35; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (s, 9H), 6,94 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 7,91, 1,32 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 7,91, 4,83, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,25 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 5,05, 1,54 Hz, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,80 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1H).

5

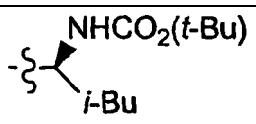
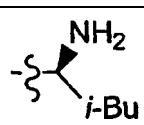
Los **Ejemplos 218-250** enumerados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 217**.

Tabla 9

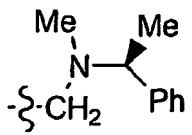
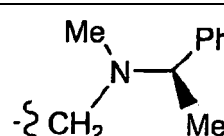


Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
217	H	Ph	402,4
218	H	4-Me-Ph	416,4
219	H	4-OCF ₃ -Ph	486,3
220	H	4-CN-Ph	427,3
221	H	4-OMe-Ph	432,3
222	H	4-CF ₃ -Ph	470,1
223	H	Et	354,3
224	Me	Ph	416,4
225	Me	Me	354,3
226	H	<i>t</i> -Bu	382,3
227	CO ₂ Et	Me	412,2
228	CO ₂ Et	H	398,2
229	H	4-NO ₂ -Ph	447,2
230	H	3-NO ₂ -Ph	447,3
231	H	2-NO ₂ -Ph	447,2
232	H	3-OMe-Ph	432,4
233	H	2-OMe-Ph	432,3
234	H	3-F-Ph	420,4
235	H	H	326,4
236	H	CO ₂ Et	398,3
237	CO ₂ Me	<i>t</i> -Bu	440,3
238	CO ₂ Et	CF ₃	466,2

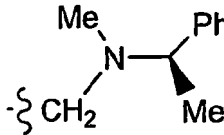
(continuación)

Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
239	CN	Ph	427,3
240	-CH ₂ CO ₂ H	Ph	460,3
241	-CH ₂ CO ₂ Et	Ph	488,3
242	H	-C(Me) ₂ CH ₂ CO ₂ Et	454,3
243	H		511,3
244	H	-CH ₂ CO ₂ (<i>i</i> -Pr)	426,3
245	H	CF ₂ CF ₃	444,3
246	H	CF ₃	394,3
247	H	2-CO ₂ Et-Ph	474,3
248	Ph	H	402,4
249	-CH ₂ OMe	H	370,3
250	H		411,3
251	-CH ₂ OH	H	356,3
252	-CH ₂ OH	<i>t</i> -Bu	412,3
253	-CH ₂ OH	CF ₃	424,2
254	CON(Me)(Bn)	H	473,3
255	CONMe ₂	H	397,3
256	-CO-morfolin-4-ilo	H	439,2
257	CONHPh	H	445,3
258	CONH-neopentilo	H	439,3
259	CON(Me)Pr	H	425,3
260	CONHPr	H	411,3
261	CON(Me)Et	H	411,3
262	CONH(<i>t</i> -Bu)	H	425,3
263	CON(Me)-fenetilo	H	487,3
264	CON(Me)(CH ₂) ₃ Ph	H	501,3
265	CON(Me)(CH ₂ -piridin-3-ilo)	H	474,3
266	CON(Me)Et	CF ₃	479,3
267	CON(Me)Bn	CF ₃	541,2

(continuación)

Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
268	CONHPh	CF ₃	513,2
269	CONH ₂	CF ₃	437,4
270	-CH ₂ CON(Me)Et	Ph	501,3
271	-CH ₂ CONHBn	Ph	549,3
272	-CH ₂ N(Me)Bn	H	359,3
273	-CH ₂ NH-neopentilo	H	425,0
274	-CH ₂ NHBn	H	445,3
275	-CH ₂ N(Me)Et	H	397,3
276	-CH ₂ N(Me)(<i>t</i> -Bu)	H	425,3
277	-CH ₂ N(Me)-ciclohexilo	H	451,3
278	-CH ₂ N(Me)-fenetilo	H	473,3
279	-CH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ Ph	H	487,3
280		H	473,3
281	-CH ₂ N(<i>t</i> -Bu)Bn	H	501,3
282	-CH ₂ N(<i>i</i> -Pr)Bn	H	487,3
283	-CH ₂ N(Me)-piridin-3-ilo	H	460,3
284	-CH ₂ N(Me)Et	<i>t</i> -Bu	453,4
285	-CH ₂ NHEt	<i>t</i> -Bu	439,3
286	-CH ₂ N(Me)Bn	<i>t</i> -Bu	515,3
287	-CH ₂ NHBn	<i>t</i> -Bu	501,3
288	-CH ₂ N(Me)-fenetilo	<i>t</i> -Bu	529,3
289	-CH ₂ N(<i>t</i> -Bu)Bn	<i>t</i> -Bu	ND
290	-CH ₂ N(<i>i</i> -Pr)Bn	<i>t</i> -Bu	ND
291	-CH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ Ph	<i>t</i> -Bu	ND
292	-CH ₂ -isoindolin-2-ilo	H	457,3
293	-CH ₂ -(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo)	H	471,3
294		H	473,3
295	-CH ₂ N(Me)Ph	H	445,3
296	-CH ₂ -isoindolin-2-ilo	<i>t</i> -Bu	513,3

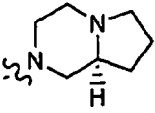
(continuación)

Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
297	-CH ₂ -(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo)	<i>t</i> -Bu	527,3
298		<i>t</i> -Bu	529,3
299	-CH ₂ N(Me)Ph	<i>t</i> -Bu	ND
300	-CH ₂ N(Me)Et	<i>t</i> -Bu	467,3
301	-CH ₂ -morfolin-4-ilo	<i>t</i> -Bu	481,3
302	-CH ₂ N(Me)Et	CF ₃	465,3
303	-CH ₂ N(Me)Bn	CF ₃	527,2
304	-CH ₂ -isoindolin-2-ilo	CF ₃	525,2
305	-CH ₂ NHEt	CF ₃	451,3
306	H	CONHPr	411,3
307	H	CON(Me)Pr	425,3
308	H	CONHBn	459,2
309	H	CON(Me)Bn	473,3
310	H	CONHPh	445,2
311	H	CONH(<i>t</i> -Bu)	425,3
312	H	CON(Me)Bn	
313	H	CONH-neopentilo	439,3
314	H	CON(Me)(<i>t</i> -Bu)	439,3
323	4-CF ₃ -Ph	CF ₃	538,3
324	3-Me-Ph	CF ₃	484,3
325	4-Me-Ph	CF ₃	484,3
326	2-Me-Ph	CF ₃	484,3
327	3-CN-Ph	CF ₃	495,3
328	piridin-4-ilo	CF ₃	471,3
329	3-OMe-Ph	CF ₃	500,3
330	4-OMe-Ph	CF ₃	484,3
331	4-SO ₂ Me-Ph	CF ₃	548,2
332	4-CH ₂ OH-Ph	CF ₃	500,3
333	3-OH-Ph	CF ₃	486,3
334	Br	CF ₂ CF ₃	522,2
335	Ph	CF ₃	370,3

(continuación)

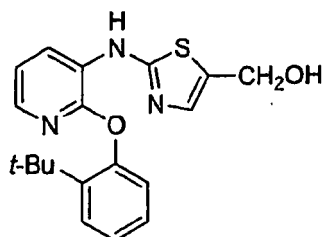
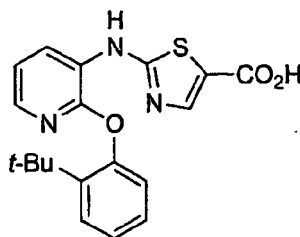
Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
336	4-CN-Ph	CF ₃	495,3
337	3,5-diF-Ph	CF ₃	506,3
338	2-CN-Ph	CF ₃	495,3
339	2,4-diF-Ph	CF ₃	506,3
340	4-CO ₂ Me-Ph	CF ₃	528,3
341	3-CO ₂ Me-Ph	CF ₃	528,3
342	3-OCF ₃ -Ph	CF ₃	554,3
343	Ph	CF ₂ CF ₃	520,3
344	4-Me-Ph	CF ₂ CF ₃	534,3
345	3-CF ₃ -Ph	CF ₃	538,3
346	4-OCF ₃ -Ph	CF ₃	554,2
347	3-CF ₃ -Ph	CF ₂ CF ₃	588,2
348	4-OCF ₃ -Ph	CF ₂ CF ₃	604,2
349	3-Me-Ph	CF ₂ CF ₃	534,3
350	3-CN-Ph	CF ₂ CF ₃	545,3
351	4-CN-Ph	CF ₂ CF ₃	545,3
352	3-OMe-Ph	CF ₂ CF ₃	550,3
353	4-OMe-Ph	CF ₂ CF ₃	550,3
354	furan-3-il	CF ₃	460,3
355	4-OBn-Ph	CF ₃	576,3
356	3-F-4-OMe-Ph	CF ₃	518,3
357	3,4,5-triOMe-Ph	CF ₃	560,3
358	1,3-benzodioxol-4-ilo	CF ₃	514,3
359	3-OBn-Ph	CF ₃	576,3
3,60	2-OMe-pirimidin-5-ilo	CF ₃	619,3
361	morfolin-4-ilo	CF ₃	406,3
362	piperidin-1-ilo	CF ₃	477,3
363	-N(Me)-CH ₂ -piridin-4-ilo	CF ₃	514,3
364	-N(Me)-CH ₂ -piridin-3-ilo	CF ₃	514,3
365	-N(Me)(1-Me-piperidin-4-ilo)	CF ₃	520,3
366	pirrolidin-1-ilo	CF ₃	463,3
367	4-Et-piperazin-1-ilo	CF ₃	506,3
368	piperazin-1-ilo	CF ₃	478,3
369	4-Me-piperazin-1-ilo	CF ₃	492,3

(continuación)

Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
370	4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo	CF ₃	546,3
371	4-Bn-piperazin-1-ilo	CF ₃	568,3
372	4- <i>i</i> -Pr-piperazin-1-ilo	CF ₃	520,3
373		CF ₃	518,3
374	3-(-CH ₂ NMe ₂)-Ph	CF ₃	527,3
375	3-(-CH ₂ N(Me)Bn)-Ph	CF ₃	603,3
376	3-(-CH ₂ NHBn)-Ph	CF ₃	589,3
377	3-(-CH ₂ NHMe)-Ph	CF ₃	513,3
378	4-(-CH ₂ NMe ₂)-Ph	CF ₃	527,3
379	4-(-CH ₂ NHMe)-Ph	CF ₃	513,3
380	4-(-CH ₂ N(Me)Bn)-Ph	CF ₃	603,3
381	4-(-CH ₂ NHBn)-Ph	CF ₃	589,3
382	2-(-CH ₂ NMe ₂)-Ph	CF ₃	527,3
383	2-(-CH ₂ NHMe)-Ph	CF ₃	513,3
384	2-(-CH ₂ N(Me)Bn)-Ph	CF ₃	603,3
385	2-(-CH ₂ NHBn)-Ph	CF ₃	589,3
386	3-(-CH ₂ NHMe)-4-OMe-Ph	CF ₃	543,3
387	2-(-CH ₂ NMe ₂)-4-OMe-Ph	CF ₃	557,3
388	2-(-CH ₂ NHBn)-4-OMe-Ph	CF ₃	619,3
389	2-(-CH ₂ N(Me)Bn)-4-OMe-Ph	CF ₃	633,3
390	H	-C(Me) ₂ CH ₂ CON(Me)Et	467,4
391	H	-C(Me) ₂ CH ₂ CONHBn	515,3
392	H	-C(Me) ₂ CH ₂ CON(Me)Bn	529,3
393	H	-C(Me) ₂ CH ₂ CO-morfoli-4-ilo	495,3
394	H	2-(-CH ₂ N(Me)Et)-Ph	473,4
395	H	3-CH ₂ OH-Ph	432,4
396	H	4-CH ₂ OH-Ph	432,4
397	-(CH ₂) ₂ OH	Ph	446,3
398	H	2-(-CH ₂ NHEt)-Ph	459,4
399	H	2-(-CH ₂ NHBn)-Ph	521,4
400	H	2-(-CH ₂ N(Me)Bn)-Ph	535,4
401	H	3-(-CH ₂ NMe ₂)-Ph	459,4

(continuación)

Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
402	H	3-(-CH ₂ N(Me)Bn)-Ph	535,3
403	H	4-(-CH ₂ N(Me)Bn)-Ph	535,3
404	CN	CF ₃	419,3
405	CN	H	
406	H	CN	
407	1H-tetrazol-5-ilo	H	394,3
432	1H-1,2,4-triazol-3-ilo	CF ₃	461,3
433	CN	CF ₃	407,3
434	CN	<i>t</i> -Bu	407,3
435	CO ₂ Et	Ph	474,3
441	-SO ₂ N(Me)Bn	Me	523,3
442	-SO ₂ N(Bn) ₂	Me	599,3
443	-SO ₂ N(Me)Et	Me	461,3
444	-SO ₂ NHBn	Me	509,3
445	-SO ₂ -morfolin-4-ilo	Me	489,3
446	-SO ₂ NHEt	Me	447,3

Ejemplo 251**(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-5-il)metanol****5 Ejemplo 251a****Ácido 2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-5-carboxílico**

Una mezcla del **Ejemplo 228** (1,63 g, 4,1 mmoles), una solución NaOH 1 N (16,4 ml, 16,4 mmoles) en 50 ml de MeOH se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se eliminó y el residuo se acidificó a un pH = 2~3. El sólido se

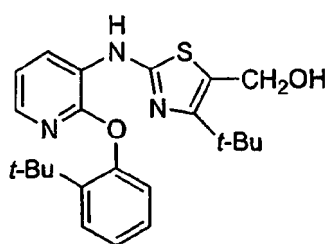
recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el **Ejemplo 251a** (1,30 g) en forma de un polvo de color blanco. $(M+H)^+ = 370,2$.

Ejemplo 251

- 5 A una solución del **Ejemplo 251a** (200 mg, 0,54 mmoles) en THF (2 ml) a t_a se le añadió complejo de borano-THF (1,0 M, 1,1 ml, 1,1 mmoles). La mezcla se agitó a t_a durante una noche. El análisis por CL-EM mostró que no se había completado. Se añadieron 1,1 ml más de una solución de borano-THF y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h más. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato sódico saturada y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna ISCO, EtOAc al 0-50%/hexano) dio el **Ejemplo 251** (20 mg) en forma de una película incolora. $(M+H)^+ = 356,3$.

Ejemplo 252

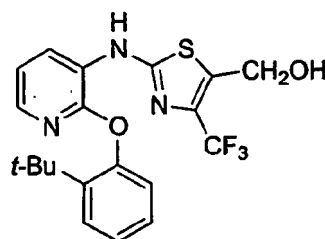
(4-*terc*-Butil-2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-5-il)metanol



- 15 El **Ejemplo 252** se preparó a partir del **Ejemplo 237** de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 251** en forma de una espuma de color blanco. $(M+H)^+ = 412,3$.

Ejemplo 253

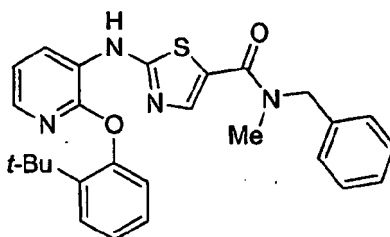
(2-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)metanol



- 20 El **Ejemplo 253** se preparó a partir del **Ejemplo 238** de acuerdo con un procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 251** en forma de una espuma de color blanco. $(M+H)^+ = 424,2$.

Ejemplo 254

N-Bencil-2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-N-metiltiazol-5-carboxamida



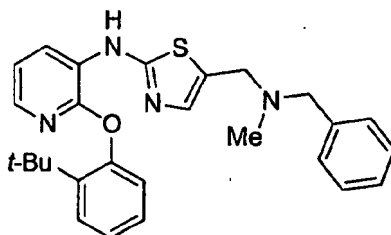
- 25 Una mezcla del compuesto ácido 2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-5-carboxílico (**Ejemplo 251a**, 30 mg, 0,081 mmoles), *N*-bencilmetilamina (13 μ l, 0,097 mmoles), EDC (18 mg, 0,097 mmoles) y HOBT (2 mg, 0,016

mmoles) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 254** (15 mg) en forma de una espuma de color blanco. $(M+H)^+ = 473,25$.

5 Los **Ejemplos 255-271** enumerados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 254**.

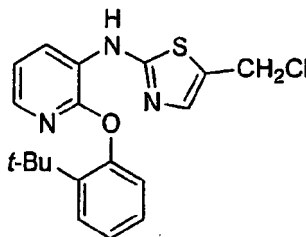
Ejemplo 272

N-(5-((Bencil(metil)amino)metil)tiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



Ejemplo 272a

10 **2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-N-(5-(clorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**



A una solución de (2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-tiazol-5-il)metanol (**Ejemplo 251**, 55 mg, 0,15 mmoles) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de tionilo (45 μ l, 0,60 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó, dando el **Ejemplo 272a** (65 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 **Ejemplo 272**

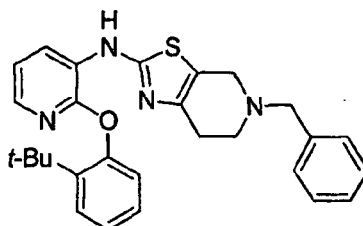
Una mezcla del **Ejemplo 272a** (30 mg, 0,080 mmoles) y *N*-bencilmetilamina (13 μ l, 0,097 mmoles) en THF (2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 272** (21 mg) en forma de una película incolora. $(M+H)^+ = 359,31$.

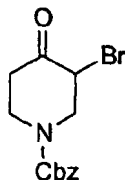
20 Los **Ejemplos 273-305** enumerados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 272**.

Los **Ejemplos 306-313** enumerados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo un procedimiento similar del 2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 236**) descrito por el **Ejemplo 254**.

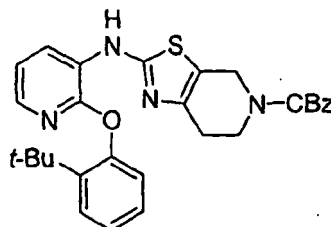
Ejemplo 315

5-Bencil-N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina

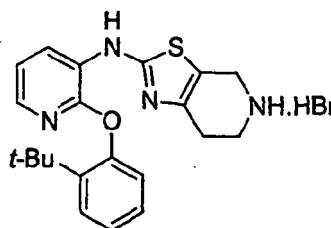


Ejemplo 315a**3-Bromo-4-oxociclohexanocarboxilato de bencilo**

5 A una solución de 4-oxo-1-piperidina-carboxilato de bencilo (1,0 g, 4,28 mmoles) en éter dietílico (20 ml) a ta se le añadió gota a gota bromuro. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó, dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de columna ISCO, gradiente de EtOAc al 0-30%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 315a** (800 mg) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 315b10 **2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridina-5(4H)-carboxilato de bencilo**

15 Una mezcla de 1-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)tiourea (**Ejemplo 217b**) (100 mg, 0,33 mmoles) y el **Ejemplo 315a** en etanol se calentó a 95 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna ISCO, gradiente de EtOAc al 0-20%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 315b** (64 mg) en forma una película incolora. (M+H)⁺ = 515,3.

Ejemplo 315c**N-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-amina**

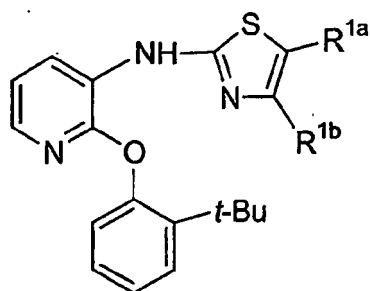
20 El **Ejemplo 315b** (550 mg, 1,07 mmoles) se trató con una solución al 30% de HBr a ta durante 30 minutos, dando una solución transparente de color naranja. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter, dando el **Ejemplo 315c** (440 mg). (M+H)⁺ = 381,3.

Ejemplo 315

25 Una mezcla del **Ejemplo 315c** (32 mg, 0,084 mmoles), bromuro de bencilo (12 µl, 0,10 mmoles), DIPEA (44 µl, 0,25 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 315** (10 mg, sal TFA) en forma de una espuma de color blanco. (M+H)⁺ = 471,3.

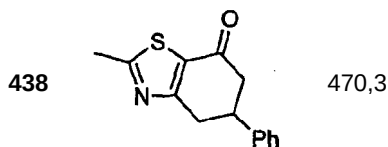
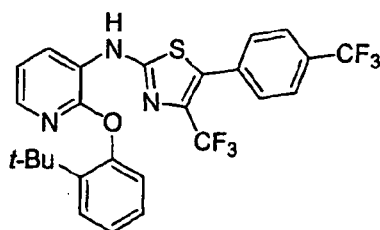
Los **Ejemplos 316-317** enumerados en la Tabla 10 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 315**. Los **Ejemplos 318-322** enumerados en la Tabla 10 se prepararon por tratar el **Ejemplo 315c** con los cloruros de carbonilo o cloruros de sulfonilo correspondiente y DIPEA en DCM.

Tabla 10

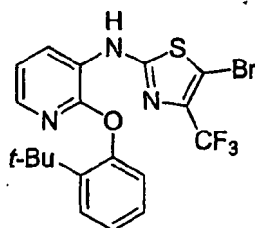


Ejemplo		(M+H) ⁺
315		471,3
316		201,0
317		289,2
318		1426,29
319		1652,39
320		1072,18
321		150,08
322		297,62
436		422,3

(continuación)

**Ejemplo 323****2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**

5

Ejemplo 323a**N-(5-Bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina**

10

A una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina (**Ejemplo 246**) (1,05 g, 2,67 mmoles) en AcOH/THF (1:1, 30 ml) a ta se le añadió en porciones NBS (475 mg, 2,67 mmoles). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de columna ISCO, gradiente de EtOAc al 0-20% de hexano) proporcionó el **Ejemplo 323a** (1,08 g). (M+H)⁺ = 472,3.

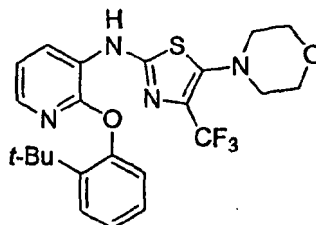
15

Ejemplo 323

20

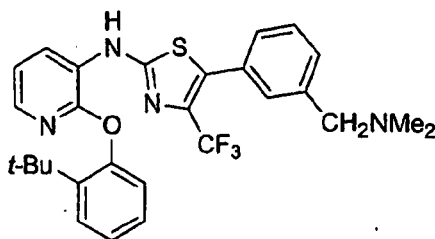
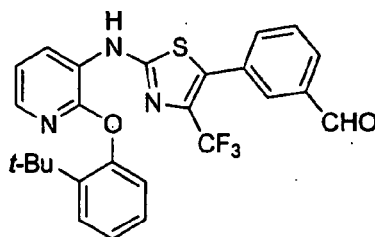
A una solución del **Ejemplo 323a** (32 mg, 0,068 mmoles) en tolueno/metanol (2:1, 400 μ l) se le añadió ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (26 mg, 0,14 mmoles), una solución 2 M Na₂CO₄ (136 μ l, 0,27 mmoles). La mezcla se burbujeó con nitrógeno, se añadió catalizador Pd(PPh₃)₄ (7 mg) y se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 323** (19 mg). (M+H)⁺ = 538,3.

Los **Ejemplos 324-360** enumerados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo un procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 323**.

Ejemplo 361**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-morfolino-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina**

5 Una mezcla de *N*-(5-bromo-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)-piridin-3-amina (**Ejemplo 323a**) (20 mg, 0,042 mmoles) y morfolina (200 μ l) se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 361** (12 mg) en forma de una espuma de color blanco. $(M+H)^+ = 406,29$.

Los **Ejemplos 362-373** enumerados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 361**.

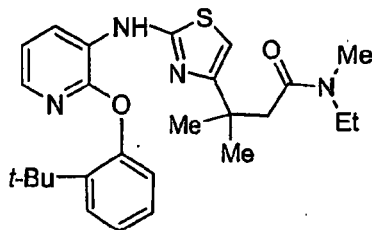
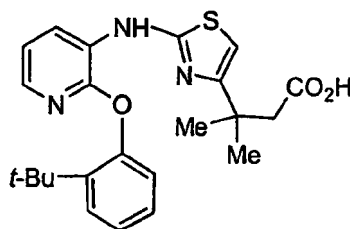
Ejemplo 374**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina****Ejemplo 374a****3-(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)thiazol-5-il)benzaldehído**

15 El **Ejemplo 374a** se sintetizó a partir de *N*-(5-bromo-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)-piridin-3-amina (**Ejemplo 323a**) y ácido 3-formilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 107**. El **Ejemplo 374a** se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. $(M+H)^+ = 498,3$.

Ejemplo 374

20 A una solución del **Ejemplo 374a** (30 mg, 0,060 mmoles) en MeOH (1,0 ml) se le añadieron (2,0 M en THF, 1,0 ml), HOAc (10 μ l, 0,18 mmoles), $ZnCl_2$ (8 mg, 0,12 mmoles) y $NaBH_3CN$ (8 mg, 0,13 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 361** (25 mg) en forma de una película incolora. $(M+H)^+ = 527,3$.

25 Los **Ejemplos 375-389** enumerados en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 374**.

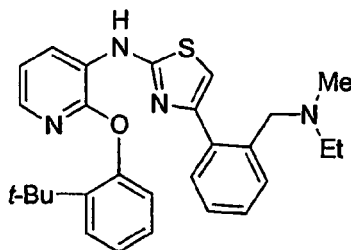
Ejemplo 390**3-(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-4-il)-N-etil-N,3-dimetilbutanamida****Ejemplo 390a**5 **Ácido 3-(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-4-il)-3-metilbutanoico**

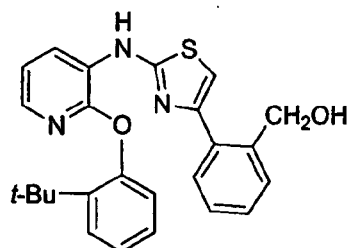
Una mezcla del **Ejemplo 242** (420 mg, 0,92 mmoles) y una solución NaOH 1 N (5 ml) en THF/MeOH (1:3) se agitó a 70 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta, se acidificó a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna ISCO, EtOAc al 0-100%/hexano) dio el producto del título (170 mg). (M+H)⁺ = 426,4.

Ejemplo 390

Una mezcla del **Ejemplo 390a** (25 mg, 0,059 mmoles), N-etil metilamina (50 µl, 0,59 mmoles), EDC (17 mg, 0,088 mmoles) y HOBt (2 mg) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 390** (5 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 467,4.

Los **Ejemplos 391-393** enumerados en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 390**.

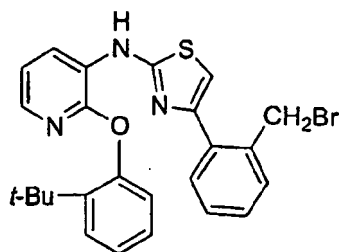
Ejemplo 394**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(4-(2-((etil(metil)amino)metil)fenil)tiazol-2-il)piridin-3-amina****Ejemplo 394a****(2-(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-4-il)fenil)metanol**



5 A una solución de 2-(2-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-4-il)benzoato de etilo (**Ejemplo 247**, 210 mg, 0,44 mmoles) en THF (3,0 ml) a la que se le añadió Super-hidruro (1,0 M/THF, 2,2 ml, 2,2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se interrumpió con la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna ISCO, EtOAc al 0-50%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 394a** (137 mg) en forma de una espuma de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 432,3$.

Ejemplo 394b

N-(4-(2-(Bromometil)fenil)tiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina



10 A una solución del **Ejemplo 394a** (124 mg, 0,29 mmoles) en DCM (3 ml) se le añadió una solución de PBr_3 (1,0 M/DCM). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se vertió sobre hielo/agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución NaHCO_3 saturada, salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron, dando el **Ejemplo 394b** (129 mg) en forma de una espuma de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 495,2$.

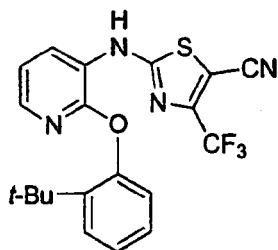
Ejemplo 394

Una mezcla del **Ejemplo 394b** (20 mg, 0,04 mmoles), *N*-etil metilamina (20 μl) en THF se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 394** (8 mg) en forma de un sólido de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 473, 4$.

20 Los **Ejemplos 395-403** enumerados en la Tabla 9 se prepararon conformidad al procedimiento similar descrito para el **Ejemplo 394**.

Ejemplo 404

2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carbonitrilo



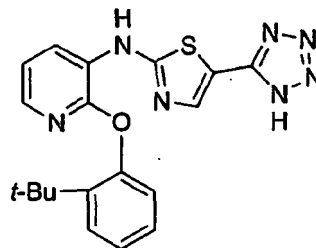
25 A una solución de 2-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)-piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)-tiazol-5-carboxamida (**Ejemplo 269**, 89 mg, 0,20 mmoles) en THF (1 ml) a 0 °C se le añadió piridina (99 μl , 1,2 mmoles) seguido de la adición de TFAA (113 μl , 0,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se

lavó con HCl 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna ISCO, EtOAc al 0-30/hexano) proporcionó el **Ejemplo 404** (137 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 419,3.

Los **Ejemplos 405-406** enumerados en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con el procedimiento similar descrito para el **Ejemplo 404**.

Ejemplo 407

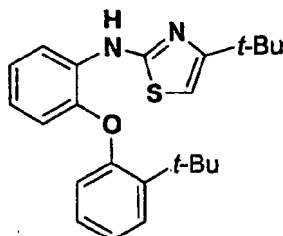
N-(5-(1H-Tetrazol-5-il)thiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



Una mezcla de 2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)thiazol-5-carbonitrilo (**Ejemplo 404**, 40 mg, 0,114 mmoles), cloruro de amonio (6,4 mg, 0,12 mmoles), azida sódica (8 mg, 0,12 mmoles) en DMF (200 μ l) se calentó a 90-95 °C durante una noche. La mezcla se apagó con hielo-agua, se acidificó a un pH = 2 usando una solución HCl 1 N y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna ISCO, EtOAc al 0-10%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 407** (25 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 394,3.

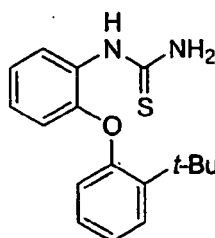
Ejemplo 408

4-*terc*-Butil-N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)fenil)thiazol-2-amina



Ejemplo 408a

1-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)fenil)tiourea

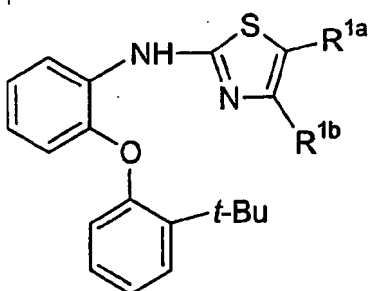


El **Ejemplo 408a** se preparó a partir del compuesto del **Intermedio 4** siguiendo un procedimiento similar descrito por [2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-tiourea (**Ejemplo 217b**).

Ejemplo 408

El **Ejemplo 408** se preparó a partir del **Ejemplo 408a** siguiendo un procedimiento similar descrito para el **Ejemplo 217**.

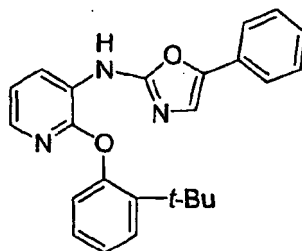
5 Los **Ejemplos 409-419** enumerados en la Tabla 11 se prepararon siguiendo un procedimiento similar descrito para el **Ejemplo 408**.

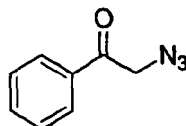
Tabla 11

Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
408	H	<i>t</i> -Bu	
409	H	Ph	401,3
410	H	Et	353,3
411	Me	Ph	415,3
412	H	H	325,3
413	CO ₂ Et	Me	411,3
414	CO ₂ H	H	369,3
415	CO ₂ Et	H	397,2
416	H	Me	339,8
417	H	CO ₂ Et	397,3
418	CONHMe	H	382,3
419	CONMe ₂	H	396,3

Ejemplo 420

10 **2-(2-*terc*-Butil-fenoxi)-piridin-3-il]-(5-fenil-oxazol-2-il)-amina**



Ejemplo 420a**2-Azido-1-fenil-etanona**

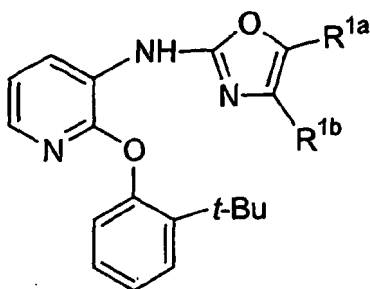
5 Se añadió azida sódica (68 mg, 1,05 mmoles) a una solución de 2-bromoacetofenona (200 mg, 1,0 mmoles) en una mezcla 3:1 de acetona y agua (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó, el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de EtOAc al 0-20%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 420a** (118 mg) como un aceite incoloro. Fr (EtOAc al 20%/hexano) 0,42, (M+H)⁺ = 162,10.

10 **Ejemplo 420**

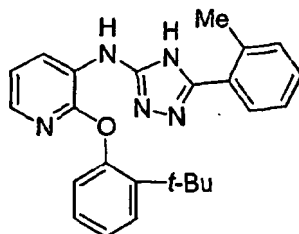
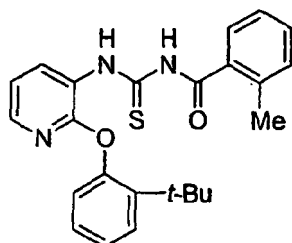
Una mezcla del **Ejemplo 420a** (108 mg, 0,67 mmoles), 2-(2-*terc*-butil-fenoxi)-3-isotiocianato-piridina (**Ejemplo 1c**, 160 mg, 0,56 mmoles) y un enlace de resina de trifenil fosfina (1,6 mmoles/g resina, 525 mg, 0,84 mmoles) en dioxano (5 ml) se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna de sílice ISCO, gradiente de EtOAc al 10-30%/hexano), dando el **Ejemplo 420** (139 mg) en forma de un sólido de color naranja. (M+H)⁺ = 386,33; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9H), 7,00 (dd, J = 7,91, 1,32 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,91, 4,83 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 4 H), 7,45 (t, J = 7,69 Hz, 2 H), 7,61 (dd, J = 8,57, 1,10 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 4,83, 1,76 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 8,13, 1,54 Hz, 1H).

20 Los **Ejemplos 421-422** enumerados en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito para el **Ejemplo 420**.

Tabla 12



Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	(M+H) ⁺
420	Ph	H	386,3
421	4-Me-Ph	H	400,3
422	4-OCF ₃ -Ph	H	470,3
437	CO ₂ Et	CF ₃	450,3
439	CO ₂ Et	Me	396,3
440	CO ₂ Et	H	382,3

Ejemplo 4232-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-*o*-tolil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-amina**Ejemplo 423a**5 1-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-metilbenzoil)tiourea

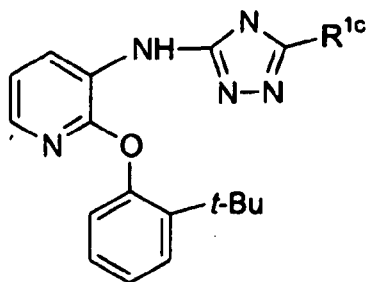
Una mezcla de 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-3-aminopiridina (**Intermedio 1**) (50 mg, 0,20 mmoles) y isotiocianato de 2-metilbenzoílo (36 μ l, 0,24 mmoles, 1,2 equiv.) en DCM (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-20% EtOAc/gradiente de hexano) proporcionó el **Ejemplo 423a** (91 mg) como cristales blancos. (M+H)⁺ = 420,25.

Ejemplo 423

Una mezcla del **Ejemplo 423a** (50 mg, 0,12 mmoles), hidrazina monohidrato (29 μ l, 0,6 mmoles, 5,0 equiv.) en 2:1 de MeOH:THF (3 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 423** (139 mg) en forma de un polvo de color amarillo claro. (M+H)⁺ = 400,36; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 6,86-6,89 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 7,69, 5,05 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,32 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1H), 11,11 (s, ancho, 2H).

Los **Ejemplos 424-427** enumerados en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 423**.

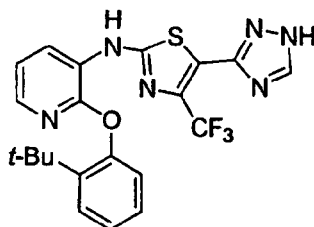
Tabla 13



Ejemplo	R ^{1c}	(M+H) ⁺
423	2-Me-Ph	400,4
424	Ph	
425	3-Me-Ph	
426	4-Me-Ph	
427	2-Cl-Ph	

Ejemplo 432

N-(5-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



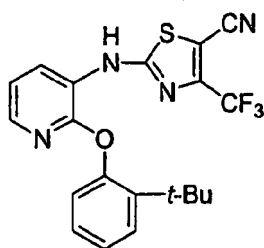
5

Una solución de 2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (**Ejemplo 269**, 33 mg, 0,075 mmoles) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en HOAc (1 ml) seguido de la adición de monohidrato de hidrazina (7 µl). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml), se lava con una solución de bicarbonato sódico saturada (2 x 5 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 432a** (16 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 461,3.

10

Ejemplo 433

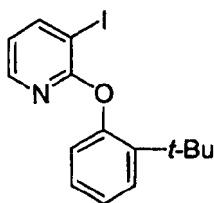
2-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carbonitrilo



15

Ejemplo 433a

2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-3-yodopiridina

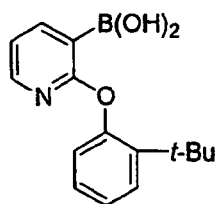


A una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-3-aminopiridina (3,30 g, 13,6 mmoles) en HCl conc.:agua (3:4, 70 ml) a 0 °C

se le añadió NaNO_2 (1,04 g, 15,0 mmoles). Se observó inmediatamente el desprendimiento de gas. La reacción se agitó a 0 °C durante ~25 minutos y después la reacción se vertió lentamente en una solución a ta de KI (6,8, 40,8 mmoles) en agua (150 ml), produciendo un líquido de color oscuro que contiene una cantidad de un negro. Después de calentar la reacción a 60 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Después, los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (2 x 300 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (1 x 300 ml). Después, los extractos de acetato de etilo se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida - (110 g de columna de gel de sílice ISCO, en gradiente EtOAc del 0 al 5% de etapa de hexano) - dio el **Ejemplo 433a** (3,35 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 (s, 9H) ; 6,74 (dd, J = 7,47, 4,83 Hz, 1H) ; 6,93 (dd, J = 7,91, 1,32 Hz, 1H) ; 7,12-7,25 (m, 2H) ; 7,45 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H) ; 8,10 (dd, J = 4,83, 1,76 Hz, 1H) ; 8,15 (dd, J = 7,69, 1,54 Hz, 1H).

Ejemplo 433b

Ácido 2-(2-terc-Butilfenoxi)-piridin-3-borónico



A una solución del **Ejemplo 433a** (3,35 g, 9,49 mmoles) en THF (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió $n\text{BuLi}$ 2,0 M en pentano (14,2 ml, 28,47 mmoles, 3 equiv.) durante ~3 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos y después se añadió $\text{B}(\text{OiPr})_3$ (6,54 ml, 28,47 mmoles, 3 equiv.) en una sola alícuota. La reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos y después la reacción se vertió en agua (~60 ml) seguido de la adición de LiOH (~3,5 g). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua (~200 ml más) y EtOAc (~200 ml). Las fases se separaron y la acuosa se lavó una vez más con EtOAc. La fase acuosa se vertió en un matraz erlenmeyer grande y se añadió EtOAc (~200 ml). Con agitación vigorosa se añadió gota a gota HCl conc. hasta un pH ~2. Las fases se separan en un embudo sep. y la fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (~200 ml). Se combinan estos dos últimos extractos de EtOAc, se secaron sobre sulfato sódico, se filtran y concentran. Se destilan azeotrópicamente dos veces con tolueno, dando el **Ejemplo 433b** (2,38 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (s, 9H) ; 4,1 (s a, 1H) ; 5,61 (s a, 1H) ; 6,91 (d, J = 7,47 Hz, 1H) ; 7,05 (dd, J = 6,37, 3,74 Hz, 1 H) ; 7,15-7,3 (m, 2H) ; 7,48 (dd, J = 7,47, 1,32 Hz, 1H) ; 8,23 (s a, 1H) ; 8,27 (dd, J = 7,03 Hz, 1H).

Ejemplo 433

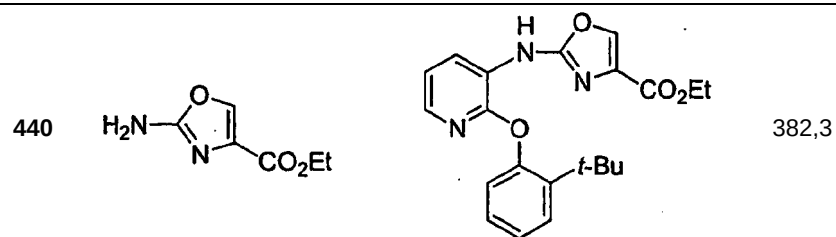
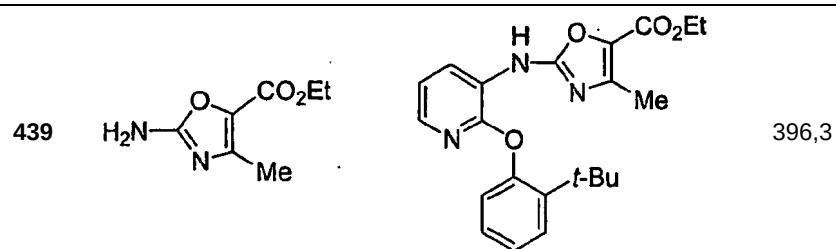
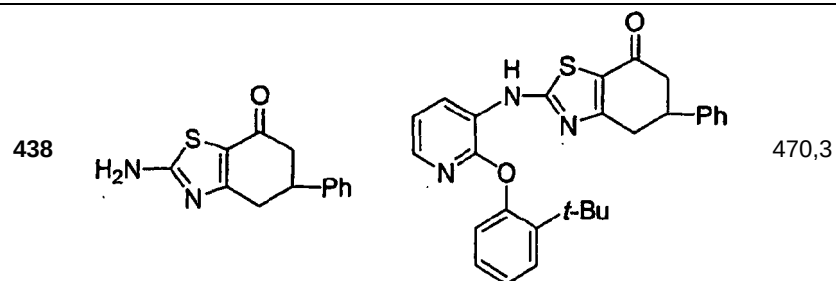
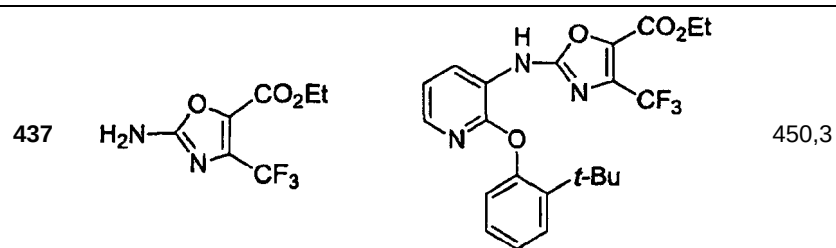
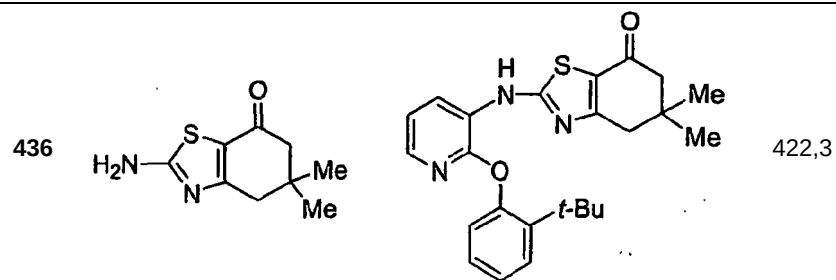
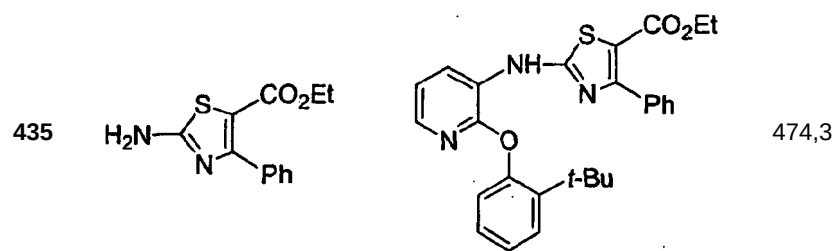
A una solución del **Ejemplo 433b** (48 mg, 0,177 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) en un vial de escintilación al aire a ta se le añadió 2-amino-4-(trifluorometil)tiazol-5-carbonitrilo (52 mg, 0,27 mmoles), 4 Å de tamices moleculares en polvo (~100 mg), Et_3N (50 μl), piridina (50 μl) y finalmente $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (35 mg, 0,19 mmoles). El recipiente de reacción se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (2,5 ml), se cargó a una columna sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-10% en hexano, gradiente de etapa), proporcionando el **Ejemplo 433** (30 mg) en forma de un sólido de color castaño. $(\text{M}+\text{H})^+ = 407,3$.

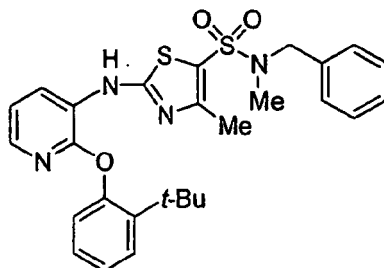
Los **Ejemplos 434-440** enumerados en la Tabla 15 se prepararon siguiendo los procedimientos que se han descrito por el **Ejemplo 433** usando las aminas mostradas en la tabla.

Tabla 15

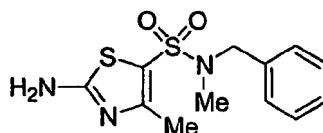
Ejemplo	Amina	Estructura	$(\text{M}+\text{H})^+$
434			407,3

(continuación)



Ejemplo 441**Bencil-metil-amida del ácido 2-[2-(2-*terc*-butilfenoxi)-piridin-3-ilamino]-4-metil-tiazol-5-sulfónico****Ejemplo 441a****5 N-[5-(Bencil-metil-sulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida**

A una solución de cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo (440 mg, 1,73 mmoles) en dicloroetano (5 ml) a ta se le añadió *N*-metilbencilamina (418 mg, 3,46 mmoles) y *i*Pr₂Net (400 μ l). La reacción se ajusta a ta durante 48 horas. Después de que el disolvente se redujera al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (~30 ml) y se lavó dos veces con HCl 1 N y una vez con NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después, el residuo se diluyó con diclorometano y se añadió hexano para iniciar la cristalización. El sólido se recogió por filtración, dando el **Ejemplo 441a** (432 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 340,3.

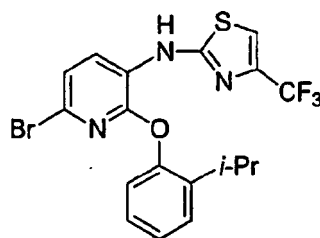
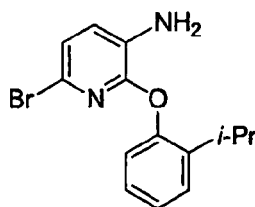
Ejemplo 441b**15 Bencil-metil-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico**

El **Ejemplo 441a** (432 mg, 1,27 mmoles) se diluyó con una solución de HCl con.:agua:EtOH (15:20:15 en volumen, 5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. La reacción se dividió entre EtOAc (25 ml) y 1:1 de NaHCO₃ saturado:NaOH 1 N (25 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando el **Ejemplo 441b** (335 mg) en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 298,3.

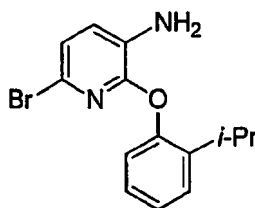
Ejemplo 441

A una solución del **Ejemplo 433b** (25 mg, 0,092 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) en un vial de escintilación al aire a ta se le añadió el producto del **Ejemplo 441b** (30 mg, 0,101 mmoles), 4 Å de tamices moleculares en polvo (~100 mg), Et₃N (30 μ l), piridina (30 μ l) y finalmente Cu(OAc)₂ (20 mg, 0,11 mmoles). El recipiente de reacción se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (2,5 ml) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50% en diclorometano. Después de retirar el disolvente al vacío, la purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 20 x 20 cm² x 1000 μ m de espesor, EtOAc al 20% en hexano) dio el **Ejemplo 441** en forma un sólido. (M+H)⁺ = 523,3.

Los **Ejemplos 442-446** enumerados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo los procedimientos que se han descrito por el **Ejemplo 441**.

Ejemplo 450**6-Bromo-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina****Ejemplo 450a**5 **6-Bromo-2-(2-isopropilfenoxi)piridin-3-amina**

Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (2,32 g, 13,0 mmoles) en DMF (20 ml) a una solución (-20 °C) fría del **Intermedio 2** (2,76 g, 11,4 mmoles) en DMF (25 ml). La reacción rápidamente se vuelve de color rojo oscuro. Después de 5 min el análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con una solución recién preparada de tiosulfato sódico (40 ml, acuoso al 10%). Un precipitado se forma. La mezcla se entibió a ta y se diluyó con agua (60 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó durante una noche a presión reducida, dando el **Ejemplo 450a** (3,82 g, rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color pardo. $[M+H]^+ = 321,14$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 3,91 (s, 2 H), 6,93 (m, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 7,12 (t, $J = 7,73$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J = 7,73$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H).

15 **Ejemplo 450b****1-(6-Bromo-2-(2-isopropilfenoxi)piridin-3-il)tiourea**

A una solución del **Ejemplo 450a** (1,7 g, 5,54 mmoles) en THF (35 ml) a temperatura ambiente se le añadió isotiocianato de benzoílo (0,83 ml, 6,09 mmoles). Después de calentar esta mezcla de reacción a 40 °C durante 2 horas, se añadió metanol (10 ml) y KOH 1,0 M (10 ml) y la reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas adicionales. La reacción se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó una vez con 50:50 de NaCl ac. sat.: $NaHCO_3$ ac. sat. (200 ml) y una vez con agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en Et_2O (~25 ml) y, mientras se sonicaba, se añadió lentamente hexano (~50 ml), proporcionando un precipitado. El sólido se recogió, se aclaró con Et_2O al 25% en hexano (~10 ml) y se secó al vacío, dando el **Ejemplo 450b** (1,89 g). $(M+H)^+ = 366,2, 368,2$ (patrón isotópico de Br).

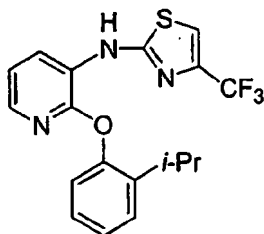
Ejemplo 450

A una solución del **Ejemplo 450b** (1,2 g, 3,28 mmoles) en etanol (20 ml) en un recipiente de presión se le añadieron 2,6-lutidina (1,0 ml) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (0,63 g, 3,28 mmoles). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 90 °C durante ~18 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó. El residuo se recogió en Et_2O y los sólidos se remueven. Después de reducir de

nuevo el disolvente, la purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó el **Ejemplo 450** (1,48 g). $(M+H)^+ = 458,2, 460,2$ (patrón isotópico de Br).

Ejemplo 451

2-(2-Isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



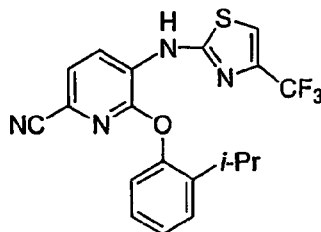
5

A una solución del **Ejemplo 450** (20 mg, 0,044 mmoles) en metanol (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (tipo H₂O al 50%, 5 mg). El matraz se equipó con un globo de hidrógeno, se burbujó H₂ a través de la solución durante 5 minutos y después la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 3 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y se eluyó con metanol. La purificación por HPLC preparativa (Procedimiento A) proporcionó el **Ejemplo 451** (13 mg) en forma de un sólido de color blanco opaco. $(M+H)^+ = 380,3$.

10

Ejemplo 452

6-Ciano-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



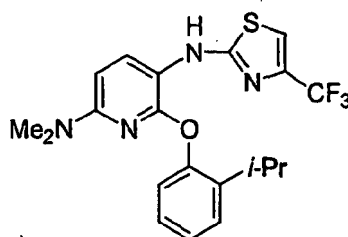
A una solución del **Ejemplo 450** (200 mg, 0,437 mmoles) en DMF desgasificado en nitrógeno seco (4 ml) a ta se le añadió Zn(CN)₂ (102 mg, 0,874 mmoles) y polvo de Zn (8,5 mg, 0,131 mmoles). Después la reacción se desgasificó durante 5 minutos mas, se añadió Pd(tBu₃P)₂ (20 mg, 0,039 mmoles) y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche (~18 horas). La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice ISCO 40 g, gradiente de una sola etapa EtOAc del 0 al 10% en hexano) proporcionó el **Ejemplo 452** (178 mg). $(M+H)^+ = 405,3$.

15

20

Ejemplo 453

6-Dimetilamino-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



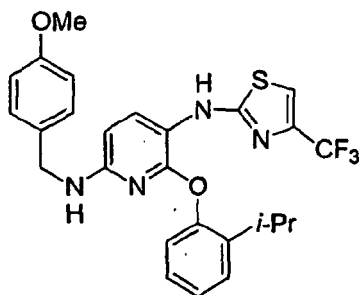
A una solución del **Ejemplo 450** (34 mg, 0,074 mmoles) en tolueno desgasificado en nitrógeno seco (1,0 ml) a ta se le añadió Me₂NH (2,0 M en THF, 170 µl, 0,34 mmoles), KOTu (1,0 M en THF, 200 µl, 0,2 mmoles) y Pd(tBu₃P)₂ (5 mg, 0,0098 mmoles). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con hexano (0,25 ml), se cargó en una placa por TLC prep. (20 x 20 cm² x 2000 µm) y se eluyó la placa con EtOAc al 15% en hexanos. Después de la identificación por UV y HPLC, el material deseado se removió de la placa y se eluye a partir del gel de sílice con 3:1 diclorometano: EtOAc. La repurificación por HPLC preparativa (columna

25

YMC-PAC-ODS (20 mm x 100 mm) a 20 ml/min, gradiente de 10 min del 20% al 100% de B en el que el disolvente A es MeOH al 10%/Agua + TFA al 0,1% y el disolvente B es MeOH al 90%/Agua + TFA al 0,1%) proporcionó el **Ejemplo 453** (5,5 mg). $(M+H)^+ = 423,3$.

Ejemplo 154

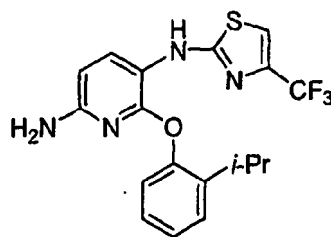
5 6-(4-Metoxibencil)amino-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



El **Ejemplo 454** se preparó usando el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 453** excepto que se usa 4-metoxibencilamina en lugar de dimetilamina. $(M+H)^+ = 515,3$.

Ejemplo 455

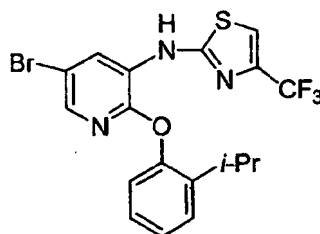
10 6-Amino-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina

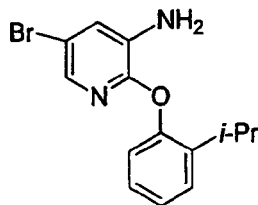


El **Ejemplo 453** ($\leq 0,085$ mmoles, semi-en bruto) se recogió en TFA al 50% en diclorometano y se dejó en reposo durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y la purificación por HPLC preparativa (Columna YMC-PAC-ODS (20 mm x 100 mm) a 20 ml/min, gradiente de 10 min del 20% al 100% de B en el que el disolvente A es MeOH al 10%/Agua + TFA al 0,1% y disolvente B es MeOH al 90%/Agua + TFA al 0,1%) proporcionó el **Ejemplo 455** (7 mg). $(M+H)^+ = 395,3$.

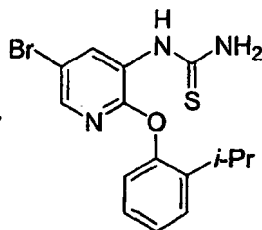
Ejemplo 456

15 5-Bromo-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



Ejemplo 456a**5-Bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina**

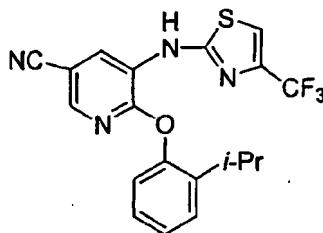
5 A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (4,9 g, 20,7 mmoles) y 2-isopropilfenol (2,87 g, 21,1 mmoles) en NMP (45 ml) en un recipiente a presión de 500 ml a ta se le añadió K₂CO₃ (5,7 g). La reacción se equipó con una barra de agitación, se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 48 horas. La reacción se extrajo con Et₂O (350 ml), lavándola con agua (3 x). Después, las fases acuosas se extrajeron de nuevo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el material en bruto se filtró instantáneamente a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en MeOH (150 ml) al que se le añadió polvo de Zn (6 g) seguido de la adición lenta de NH₄Cl (6 g). Después de agitar a ta durante 20 minutos, la reacción se filtró a través de Celite® y el lecho corto se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en diclorometano. El material sólido formado se retiró por filtración y se descartó. Se añadió hexano al eluyente de diclorometano para iniciar la precipitación. El sólido formado aquí se recogió por filtración, proporcionando el **Ejemplo 456a** (385 mg). (M+H)⁺ = 307,3, 309,3 (patrón isotópico de Br).

Ejemplo 456b**1- (5-Bromo-2- (2-isopropilfenoxi)piridin-3-il)tiourea**

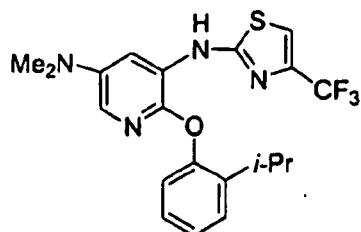
20 Se preparó a partir del **Ejemplo 456a** (385 mg, 1,25 mmoles) como se ha descrito previamente por el **Ejemplo 451b**, proporcionando el **Ejemplo 456b** (405 mg). (M+H)⁺ = 366,2, 368,2 (patrón isotópico de Br).

Ejemplo 456

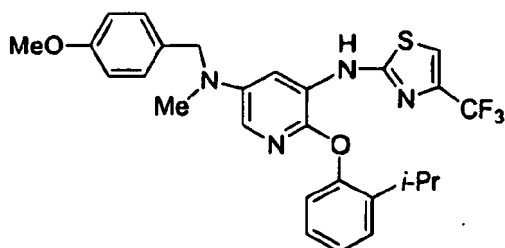
El **Ejemplo 456** (380 mg) se preparó a partir del **Ejemplo 456b** (405 mg, 1,25 mmoles) como se ha descrito previamente por el **Ejemplo 451**. (M+H)⁺ = 458,2, 460,2 (patrón isotópico de Br).

Ejemplo 457**25 5-Ciano-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**

Se preparó a partir del **Ejemplo 456** (103 mg, 0,225 mmoles) como se ha descrito previamente por **452**, proporcionando el **Ejemplo 457** (83 mg). (M+H)⁺ = 405,3.

Ejemplo 458**5-Dimetilamino-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**

Se preparó a partir del **Ejemplo 456** (25 mg, 0,055 mmoles) como se ha descrito previamente por el **Ejemplo 453**, proporcionando el **Ejemplo 458** (14 mg). $(M+H)^+ = 423,3$.

Ejemplo 459**5-(4-Metoxibencil)metilamino-2-(2-isopropilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**

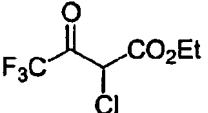
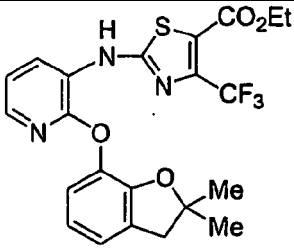
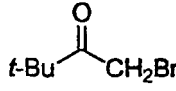
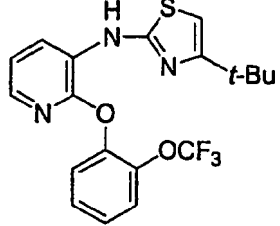
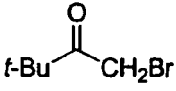
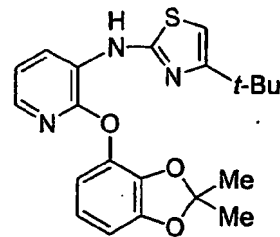
Se preparó a partir del **Ejemplo 456** (25 mg, 0,055 mmoles) como se ha descrito previamente por **453** excepto usando (4-metoxibencil)metilamina en lugar de dimetilamina para proporcionar el **Ejemplo 459** (16 mg). $(M+H)^+ = 529,3$.

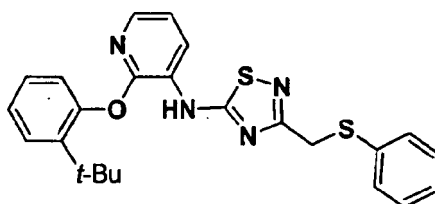
Los **Ejemplos 465-466** enumerados en la Tabla 17 se prepararon siguiendo los procedimientos que se han descrito por el **Ejemplo 450** usando los **Intermedios 5-7** y la α -haloacetona apropiada.

Tabla 17

Ejemplo	α -haloacetona	Estructura	$(M+H)^+$
465			396
466			494

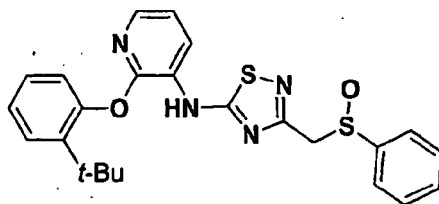
(continuación)

Ejemplo	α -halocetona	Estructura	(M+H) ⁺
467			480
468			410
469			398

Ejemplo 470**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(3-(feniltiometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-3-amina**

5

El **Ejemplo 470** se preparó a partir del 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-isotiocanatopiridina (**Ejemplo 1a**) siguiendo los procedimientos que se han descrito por el **Ejemplo 56**, (M+H)⁺ = 449.

Ejemplo 471**2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(3-(fenilsulfinilmetil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-3-amina**

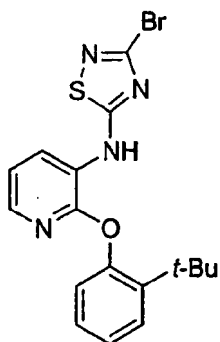
10

Una mezcla de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-N-(3-(feniltiometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-3-amina (**Ejemplo 470**) (250 mg,

0,56 mmoles), ácido peracético (32% p/v, 132 μ l, 0,56 mmoles en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 471**. $(\text{M}+\text{H})^+ = 465$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,29 (s, 9 H), 4,33 (d, $J = 13,13$ Hz, 1 H), 4,42 (d, $J = 13,13$ Hz, 1 H), 6,91 (td, $J = 7,84, 1,51$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J = 7,84, 4,80$, 1H), 7,16 (dt, $J = 7,58, 1,52$, 1H), 7,22 (td, $J = 7,32, 1,76$, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,83, 1,52$ Hz, 1 H), 7,5-7,7 (m, 5H), 7,75 (dd, $J = 4,80, 1,51$ Hz, 1 H), 8,45 (dd, $J = 7,83, 1,51$ Hz, 1H), 10,84 (s, 1 H).

Ejemplo 472

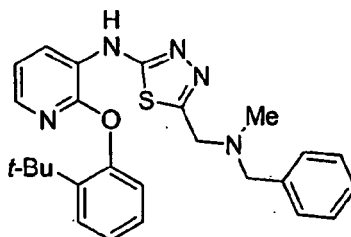
4-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-il)tiosemicarbazida



Una mezcla del hidruro sódico (140 mg, 3,51 mmoles) y cianamida (148 mg, 3,51 mmoles) en EtOH (10 ml) se agitó a ta durante 15 minutos. Se añadió 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-3-isotiocianatopiridina (**Ejemplo 1a**) (1 g, 3,51 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml), se añadió bromuro (562 mg, 3,51 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (MgSO_4 anh.), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/Hexanos) y por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 472** (5 mg, sal TFA) en forma de un polvo de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 405$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 6,93 (dd, $J = 7,83, 1,52$ Hz, 1 H), 7,1-7,3 (m, 3 H), 7,43 (dd, $J = 7,83, 1,77$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J = 4,80, 1,51$ Hz, 1 H), 8,65 (dd, $J = 7,84, 1,51$ Hz, 1 H), 11,13 (s, 1 H).

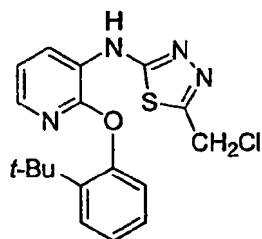
Ejemplo 473

N-(5-((Bencil(metil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



Ejemplo 473a

2-(2-*terc*-Butilfenoxi)-N-(5-(clorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-amina



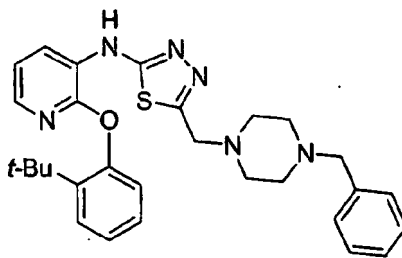
El **Ejemplo 473a** se sintetizó siguiendo el procedimiento por el **Ejemplo 1** usando 4-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)tiosemicarbazida (**Ejemplo 1b**) con cloruro de cloroacetilo.

Ejemplo 473

- 5 Una mezcla del **Ejemplo 473a** (25 mg, 0,07 mmoles), N-bencilmetilamina (45 μ l, 0,35 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 473** (11 mg, sal 2 TFA) en forma de un sólido de color blanco. $(M+H)^+ = 460$. RMN 1H (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 2,07 (s, 3H), 6,93 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 4H), 7,73 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 8,83 (d, J = 7,08 Hz, 1H).

10 Ejemplo 474

N-(5-((4-Bencilpiperazin-1-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



El **Ejemplo 474** se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito por el **Ejemplo 473**. $(M+H)^+ = 515$.

- 15 Los **Ejemplos 475-476** enumerados en la Tabla 18 se prepararon siguiendo los procedimientos que se han descrito por el **Ejemplo 1** usando los Intermedios 8-9.

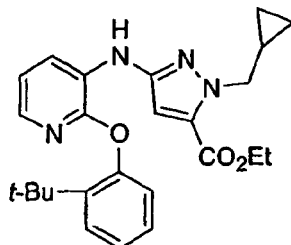
Tabla 18

Ejemplo	Estructura	$(M+H)^+$
475		460
476		453

Los **Ejemplos 477-495** enumerados en la Tabla 6 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 172**.

Ejemplo 496

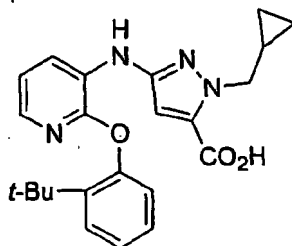
3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



5

Ejemplo 496a

Ácido 3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico



A una solución del 3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (**Ejemplo 184**) (64,9 mg, 0,17 mmoles) en agua (1 ml) se le añadió la solución acuosa de hidróxido sódico (2 M en agua, 418 μ l, 0,84 mmoles) y la mezcla se calentó a 200 °C durante 10 minutos en el microondas. Después de la refrigeración a 23 °C, se añadió lentamente HCl 1 N hasta un pH = 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 45 mg (sal TFA al 65%) del **Ejemplo 496a**. (M+H)⁺ = 407.

15

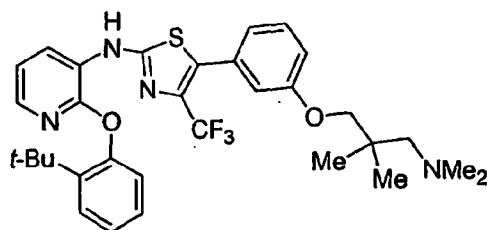
Ejemplo 496

A una solución del ácido 3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**Ejemplo 20a**) (38 mg, 0,073 mmoles) en DCM (730 μ l) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (34 mg, 0,156 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (24 mg, 0,156 mmoles) y etanol (10 μ l, 0,156 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 días a 23 °C y después se concentró al vacío. Se añadió HCl 1 N (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron (Na₂SO₄ anh.), filtran y concentran al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo 26 mg (81%, sal TFA) del **Ejemplo 496**. (M+H)⁺ = 435. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,21 (td, 1H, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,13 (td, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 7,9, 4,8 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 7,8, 1,2 Hz), 6,63 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 4H), 1,31 (s, 9H), 1,31-1,26 (m, 1H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,49-0,46 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 2H).

25

Ejemplo 497

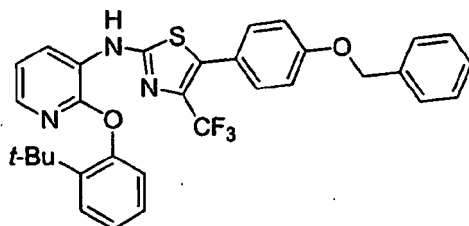
2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



Una suspensión de resina PPh_3 (resina 3,0 mmoles/g, 167 mg, 0,5 mmoles) en THF se agitó a ta durante 15 minutos y se añadieron 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol (38 μl , 0,24 mmoles) y DBAD (35 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió 3-(2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)fenol (**Ejemplo 117**, 50 mg, 0,10 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Se añadieron 38 μl de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol y 35 mg de DBAD y después se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis por CL-EM mostró la formación del producto deseado y dos subproductos. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 497** en forma de una película incolora (13,5 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 599,2$.

Ejemplo 498

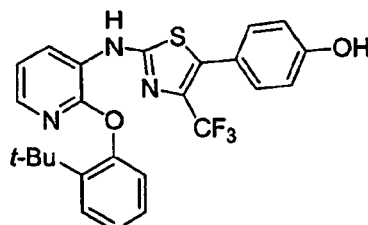
N-(5-(4-(Benciloxi)fenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina



A una solución del compuesto **107a** (340 mg, 0,72 mmoles) en tolueno/metanol (2:1, 4 ml) se le añadieron ácido 4-benciloxi fenil borónico (328 mg, 1,44 mmoles), solución Na_2CO_3 2 M (1,44 ml, 2,88 mmoles). La mezcla se burbujeó con nitrógeno, se añadió catalizador de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (83 mg, 0,072 mmoles) y se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 0-20%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 498** (245 mg) en forma de una espuma de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 576,3$.

Ejemplo 499

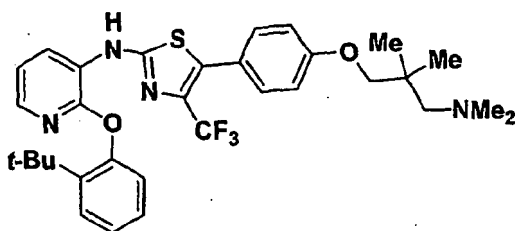
4-(2-(2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)fenol



A una solución del **Ejemplo 498** (164 mg, 0,28 mmoles) en MeOH/EtOAc (1:1, 10 ml) se le añadieron algunas gotas de Ni Raney en agua. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a ta durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de Celite[®]. El filtrado se concentró, dando el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-50%/hexano) proporcionó el **Ejemplo 499** (105 mg) en forma de una espuma de color blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 486,0$.

Ejemplo 500

2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina



5 El **Ejemplo 500** se preparó de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 217** a partir del **Ejemplo 499** y 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol. El **Ejemplo 500** se obtuvo en forma de una película incolora (3 mg). $(M+H)^+ = 599,3$.

Los **Ejemplos 501-502** enumerados en la Tabla 19 se prepararon siguiendo los procedimientos indicados.

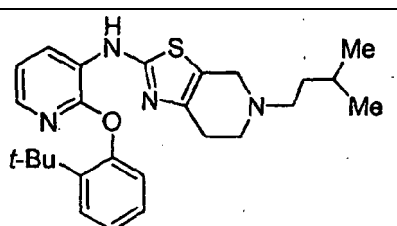
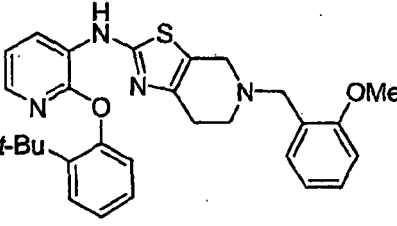
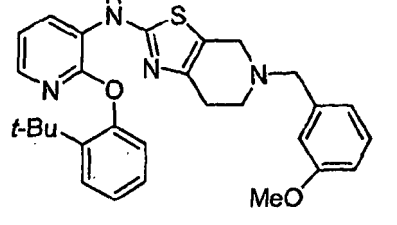
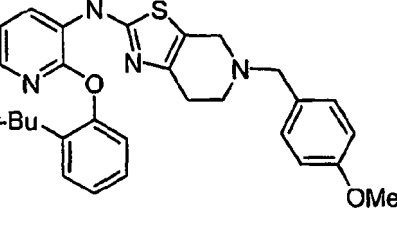
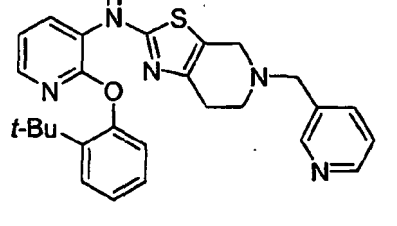
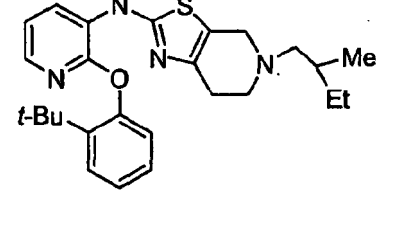
Tabla 19

Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	$(M+H)^+$
501	Ejemplo 94		515
502	Ejemplo 106		535

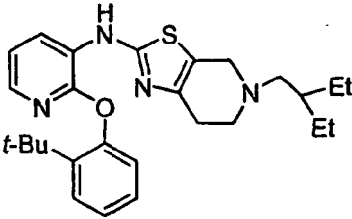
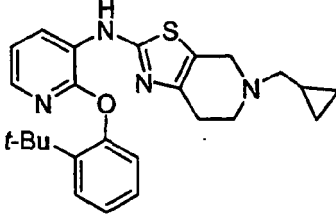
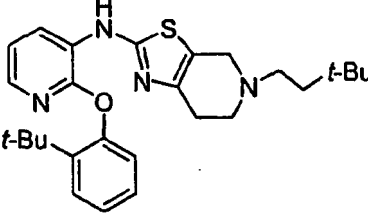
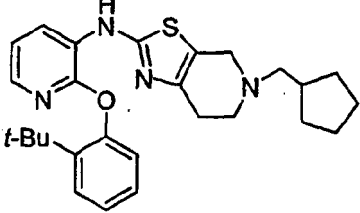
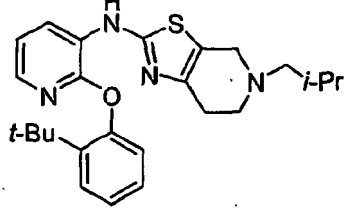
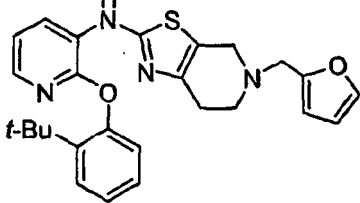
10

Los **Ejemplos A1-A50** enumerados en la Tabla 20 se prepararon siguiendo los procedimientos indicados.

Tabla 20

Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A1	Ejemplo 315		451,2
A2	Ejemplo 315		501,2
A3	Ejemplo 315		501,1
A4	Ejemplo 315		501,1
A5	Ejemplo 315		472,1
A6	Ejemplo 315		451,1

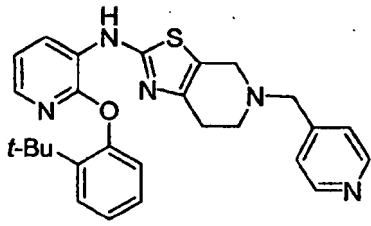
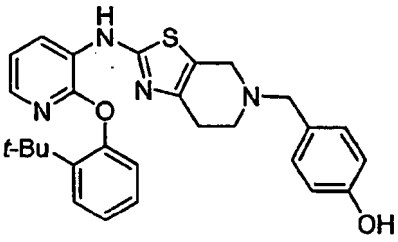
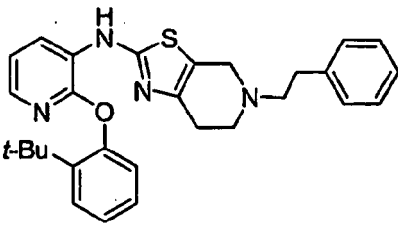
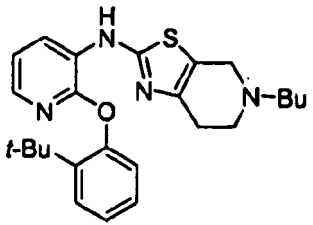
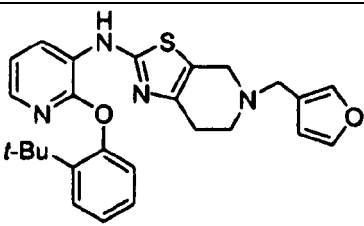
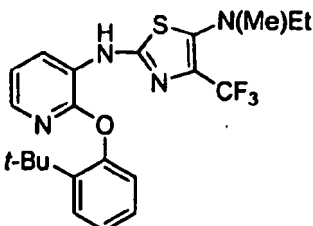
(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A7	Ejemplo 315		465,1
A8	Ejemplo 315		435,1
A9	Ejemplo 315		465,1
A10	Ejemplo 315		463,1
A11	Ejemplo 315		423,1
A12	Ejemplo 315		461,3

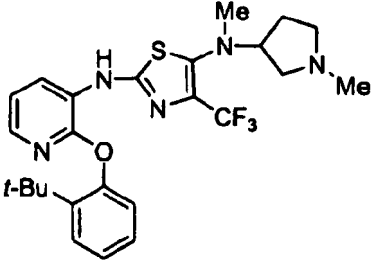
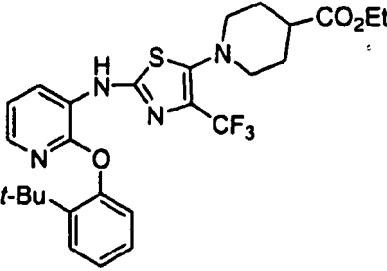
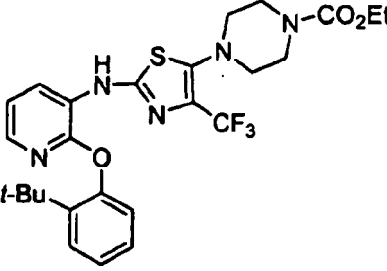
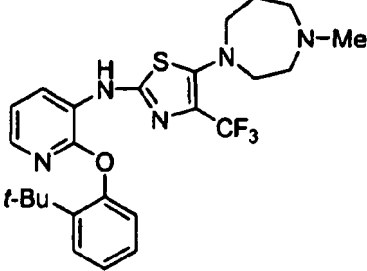
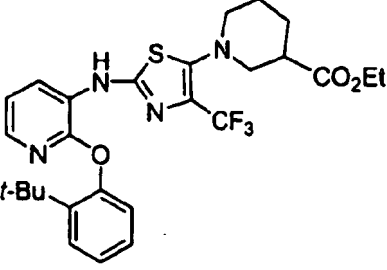
(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A13	Ejemplo 315	 <chem>Cc1ccc(cc1N2CCSC(=N2)c3cc(Oc4cccc(C(C)(C)C)c4)n5cccnc35)cc(F)c6ccccc6</chem>	489,3
A14	Ejemplo 315	 <chem>Cc1ccc(cc1N2CCSC(=N2)c3cc(Oc4cccc(C(C)(C)C)c4)n5cccnc35)cc(C)c6ccccc6</chem>	485,3
A15	Ejemplo 315	 <chem>N#Cc1cccc(c1CN2CCSC(=N2)c3cc(Oc4cccc(C(C)(C)C)c4)n5cccnc35)</chem>	496,3
A16	Ejemplo 315	 <chem>Oc1ccc(cc1CN2CCSC(=N2)c3cc(Oc4cccc(C(C)(C)C)c4)n5cccnc35)</chem>	487,3
A17	Ejemplo 315	 <chem>Cc1cccc(c1CN2CCSC(=N2)c3cc(Oc4cccc(C(C)(C)C)c4)n5cccnc35)</chem>	485,4
A18	Ejemplo 315	 <chem>N#Cc1ccc(cc1CN2CCSC(=N2)c3cc(Oc4cccc(C(C)(C)C)c4)n5cccnc35)</chem>	496,3

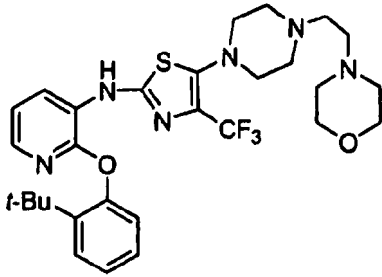
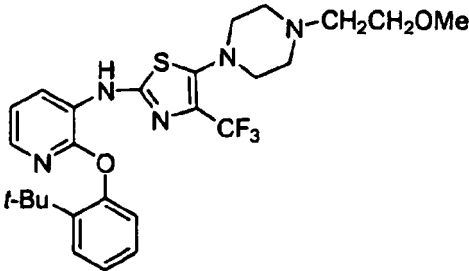
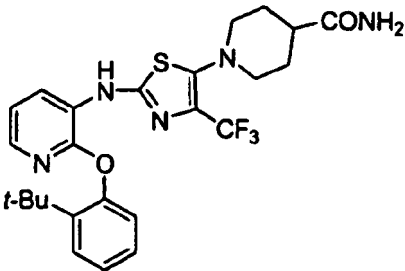
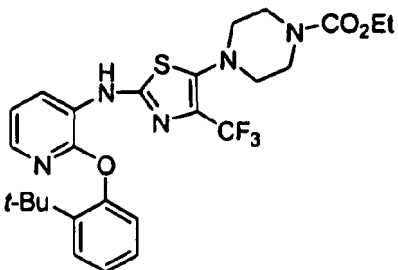
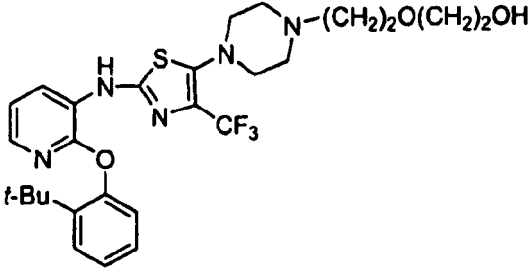
(continuación)

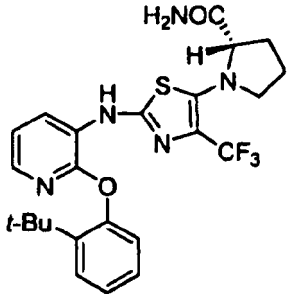
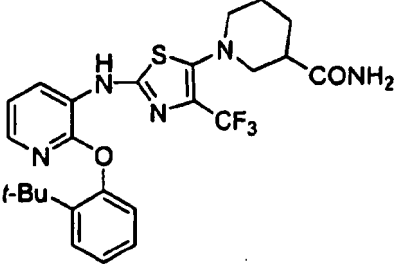
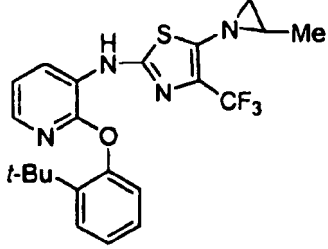
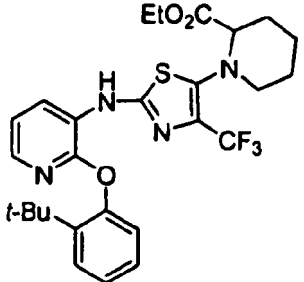
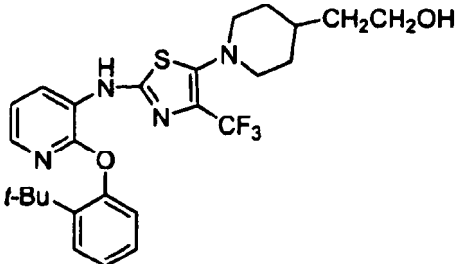
Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A19	Ejemplo 315		472,3
A20	Ejemplo 315		487,3
A21	Ejemplo 315		485,4
A22	Ejemplo 315		437,3
A23	Ejemplo 315		461,3
A25	Ejemplo 361		451,1

(continuación)

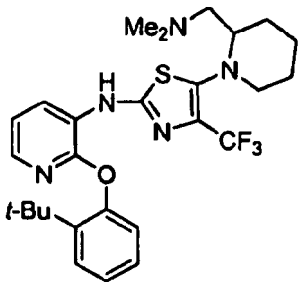
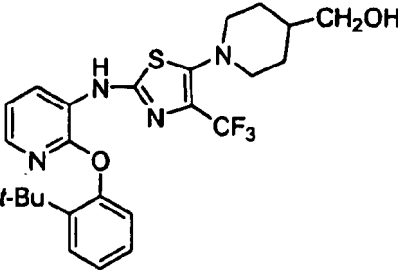
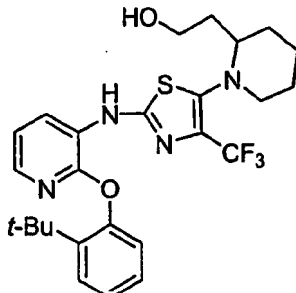
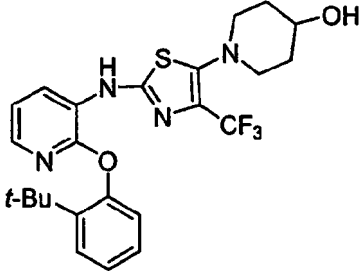
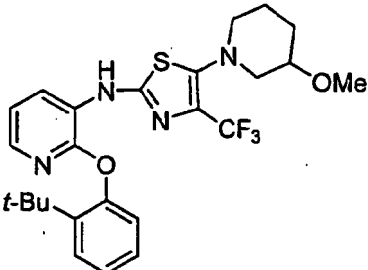
Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A26	Ejemplo 361		506,2
A27	Ejemplo 361		576,3
A30	Ejemplo 361		525,2
A31	Ejemplo 361		550,2
A32	Ejemplo 361		506,2

(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A33	Ejemplo 361		549,2
A34	Ejemplo 361		591,3
A35	Ejemplo 361		536,2
A36	Ejemplo 361		520,1
A39	Ejemplo 361		566,2

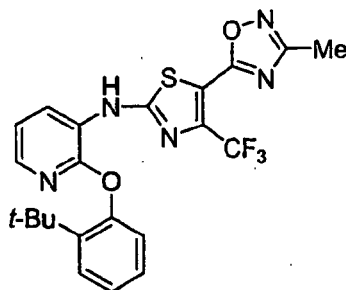
(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A40	Ejemplo 361		506,1
A41	Ejemplo 361		520,2
A42	Ejemplo 361		449,1
A43	Ejemplo 361		549,2
A45	Ejemplo 361		521,1

(continuación)

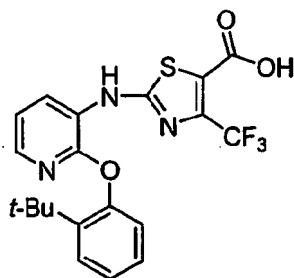
Ejemplo	Procedimiento(s) Usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A46	Ejemplo 361		534,1
A47	Ejemplo 361		507,1
A48	Ejemplo 361		521,1
A49	Ejemplo 361		493,1
A50	Ejemplo 361		507,2

Ejemplo A51

2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina

**Ejemplo A51a**

- 5 Ácido 2-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-{trifluorometil}tiazol-5-carboxílico



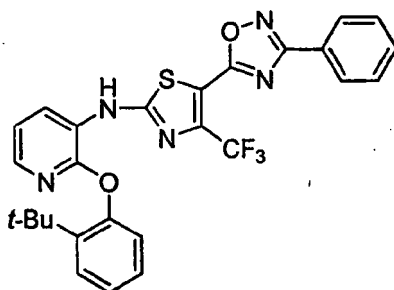
El **Ejemplo A51a** se preparó a partir del 2-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo (**Ejemplo 238**) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 251a**.

Ejemplo A51

- 10 Una mezcla del **Ejemplo A51a** (40 mg, 0,091 mmoles), *N*-hidroxiacetamida (10 mg, 0,14 mmoles, DIC (43 μ l, 0,27 mmoles), HOBt (12 mg, 0,091 mmoles) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó a 160 °C en un microondas durante 15 minutos. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa inversa, dando el **Ejemplo A51** (25 mg). (M+H)⁺ = 476,2.

Ejemplo A52

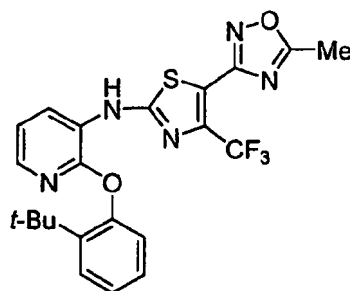
- 15 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



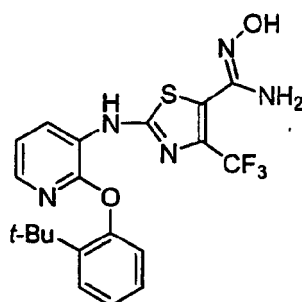
El **Ejemplo A52** se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo A51** en forma de una película de color amarillo. (M+H)⁺ = 538,3.

Ejemplo A53

- 20 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina

**Ejemplo A53a**

(Z)-2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-N'-hidroxi-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamidina



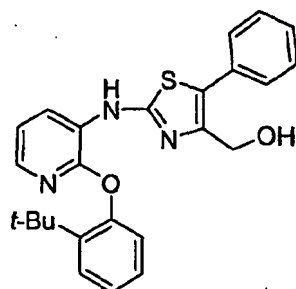
- 5 Una mezcla de 2-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carbonitrilo (**Ejemplo 404**, 177 mg, 0,42 mmoles), sal clorhidrato de hidroxilamina (145 mg, 2,1 mmoles), DIPEA (732 μ l, 4,2 mmoles) en etanol (5 ml) se calentó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó y evaporó, dando el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de EtOAc al 0-80%/hexano) dio el **Ejemplo A53a** (120 mg) en forma de cristales blancos. (M+H)⁺ = 452,1.
- 10

Ejemplo A53

- Una mezcla del **Ejemplo A53a** (40 mg, 0,091 mmoles), ácido acético (10 μ l, 0,16 mmoles), DIC (43 μ l, 0,27 mmoles), HOBt (12 mg, 0,091 mmoles) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó a 160 °C en un microondas durante 15 minutos. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa inversa, dando el **Ejemplo A53** (13 mg). (M+H)⁺ = 476,1.
- 15

Ejemplo A54

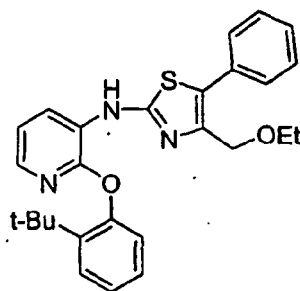
(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-5-feniltiazol-4-il)metanol



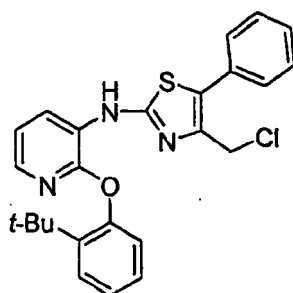
- El **Ejemplo A54** se preparó de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 251**. (M+H)⁺ = 432,2.
- 20

Ejemplo A55

2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(4-(etoximetil)-5-feniltiazol-2-il)piridin-3-amina

**Ejemplo A55a**

2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(4-(clorometil)-5-feniltiazol-2-il)piridin-3-amina



- 5 A una solución del **Ejemplo A54** (170 mg, 0,39 mmoles) en DCM (6 ml) a ta se le añadió cloruro de sulfonilo (114 μ l, 1,57 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó, dando el **Ejemplo A55a** (170 mg) en forma de una espuma de color amarillo. $(M+H)^+ = 450,2$.

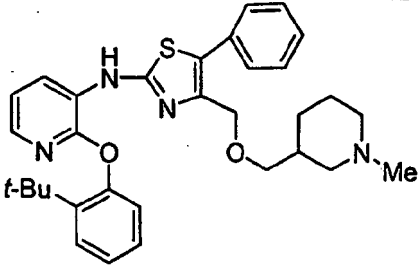
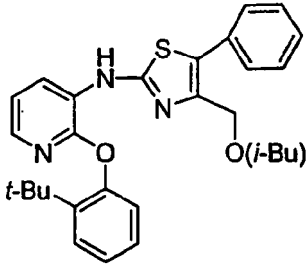
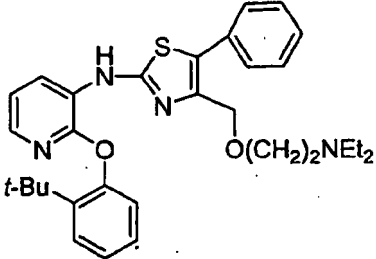
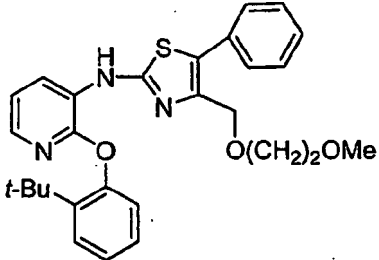
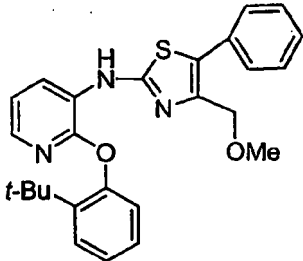
Ejemplo A55

- 10 Se añadió una pequeña pieza de sodio al etanol (2 ml) y se agitó a ta hasta que el sodio desapareció completamente, dando una solución de color amarillo claro. Se añadió una solución del **Ejemplo A55a** (20 mg) en THF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se interrumpió con agua. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se aisló y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa al **Ejemplo A55** (2,5 mg) en forma de una película incolora. $(M+H)^+ = 486,0$.
- 15 El **Ejemplo A56-A124** enumerados en la Tabla 21 se prepararon siguiendo los procedimientos indicados.

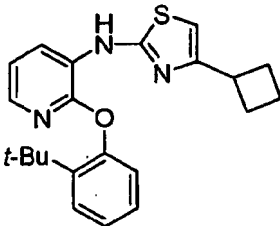
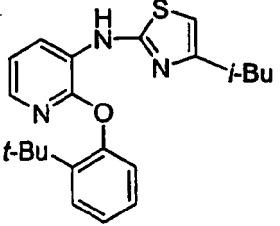
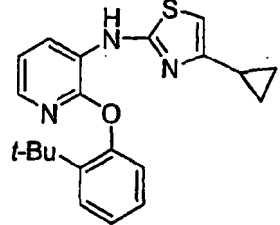
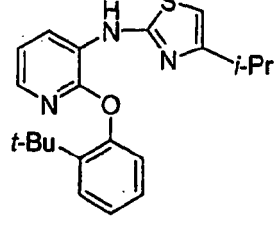
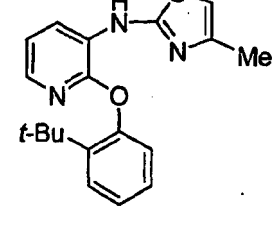
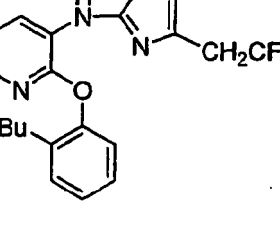
Tabla 21

Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	$(M+H)^+$
A56	Ejemplo A55		543,2

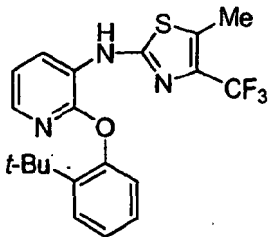
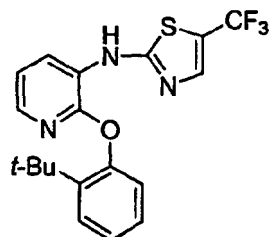
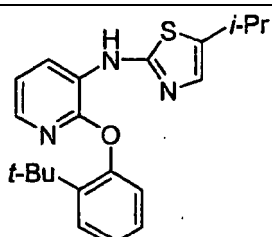
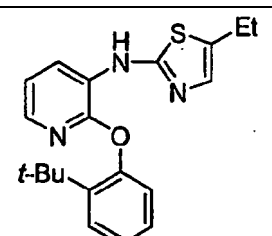
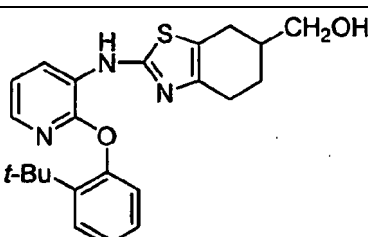
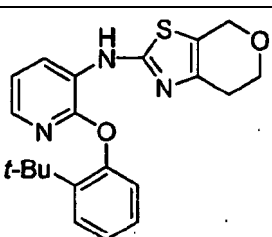
(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A57	Ejemplo A55		543,2
A58	Ejemplo A55		488,2
A59	Ejemplo A55		531,2
A60	Ejemplo A55		490,1
A61	Ejemplo A55		446,2

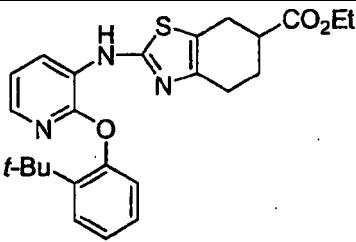
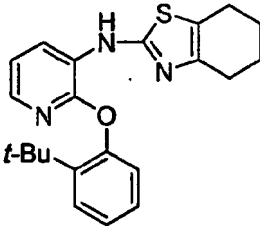
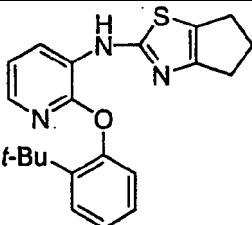
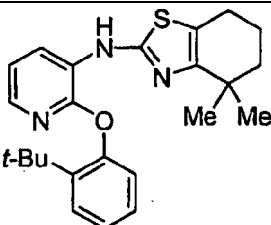
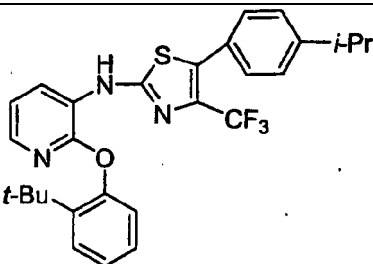
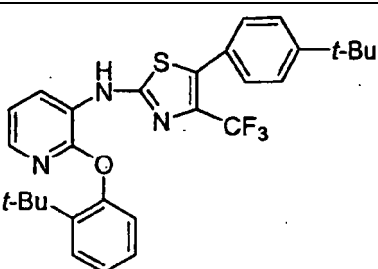
(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A62	Ejemplo 217		380,3
A63	Ejemplo 217		382,3
A64	Ejemplo 217		366,3
A65	Ejemplo 217		368,3
A66	Ejemplo 217		340,3
A67	Ejemplo 217		408,4

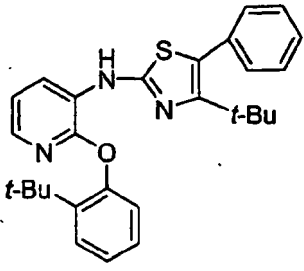
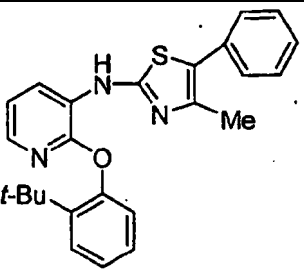
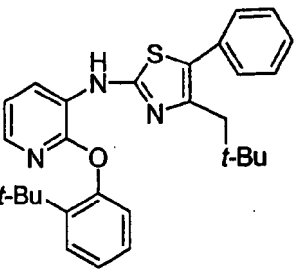
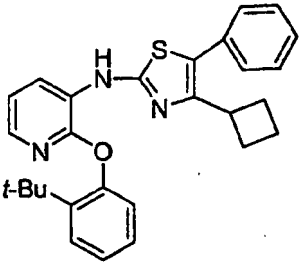
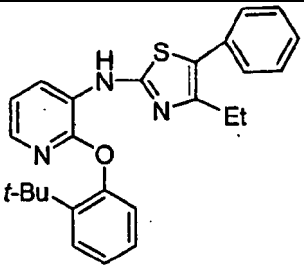
(continuación)

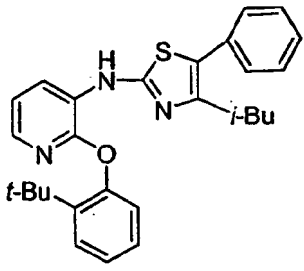
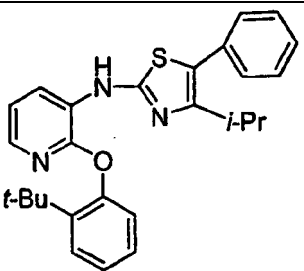
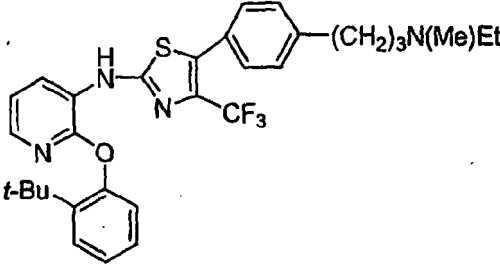
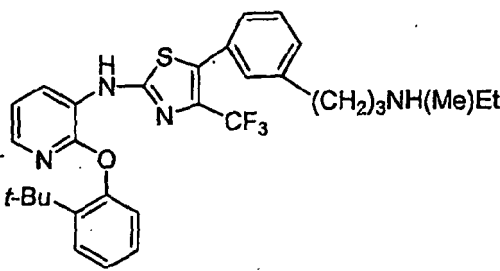
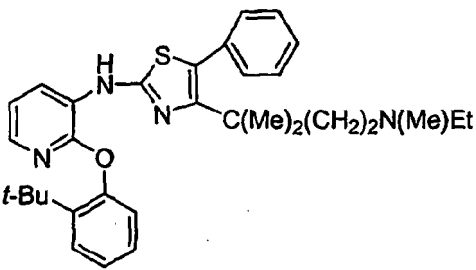
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A68	Ejemplo 217		408,3
A69	Ejemplo 217		394,3
A70	Ejemplo 217		368,4
A71	Ejemplo 217		354,3
A72	Ejemplo 217		410,4
A73	Ejemplo 217		382,4

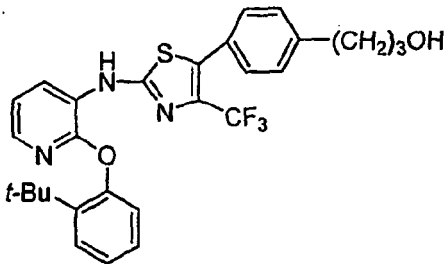
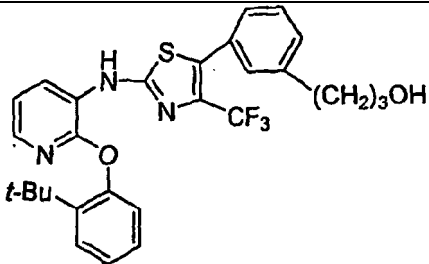
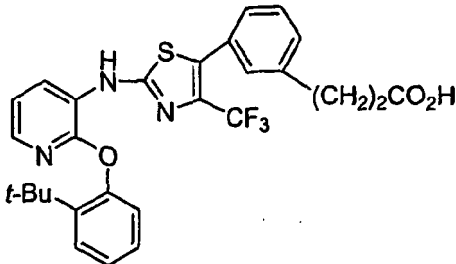
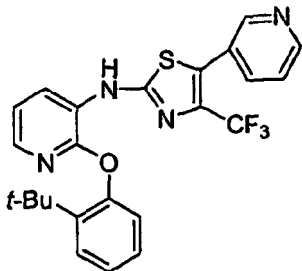
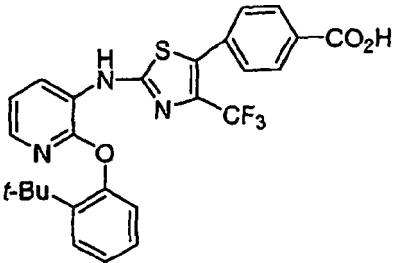
(continuación)

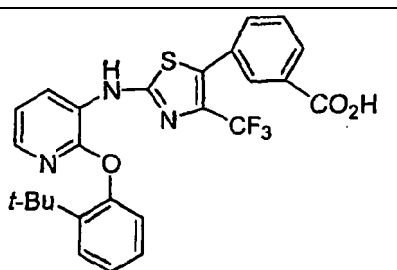
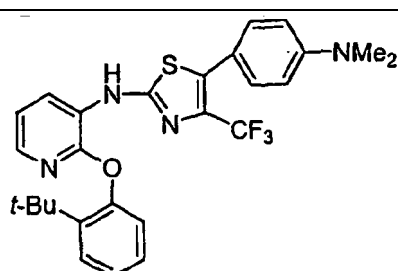
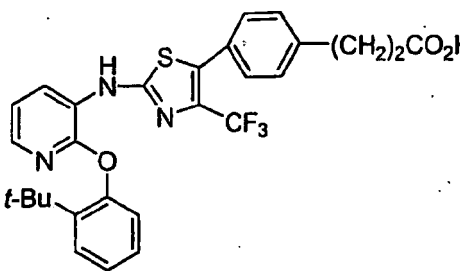
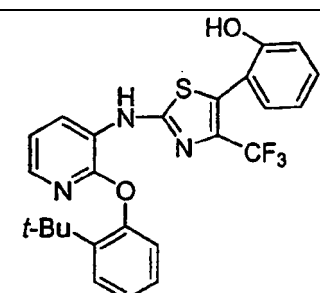
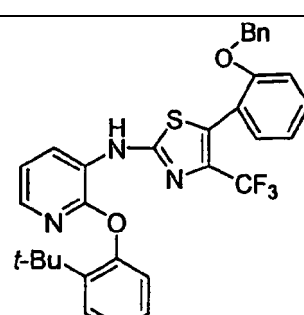
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A74	Ejemplo 217		452,4
A75	Ejemplo 323		380,3
A76	Ejemplo 323		366,3
A77	Ejemplo 323		408,4
A78	Ejemplo 323		512,3
A79	Ejemplo 323		526,3

(continuación)

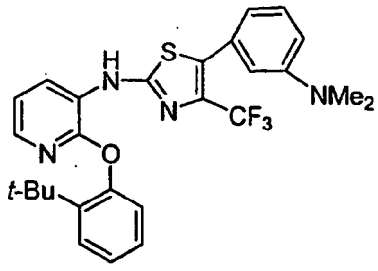
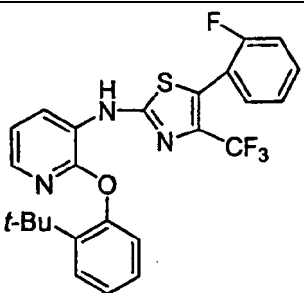
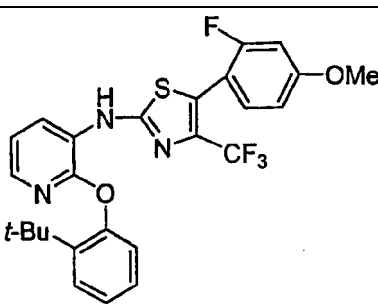
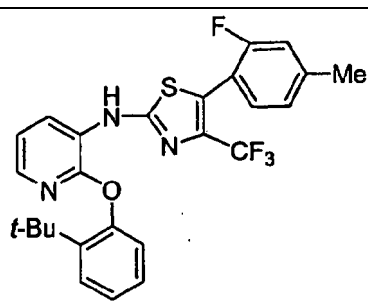
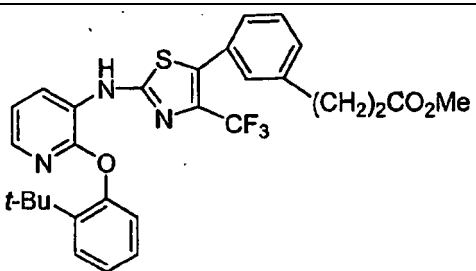
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A80	Ejemplo 323		458,3
A81	Ejemplo 323		416,3
A82	Ejemplo 323		472,3
A83	Ejemplo 323		456,3
A84	Ejemplo 323		430,3

(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A85	Ejemplo 323		458,3
A86	Ejemplo 323		444,3
A87	Ejemplo 323		569,2
A88	Ejemplo 323		569,2
A89	Ejemplo 3.23		529,3

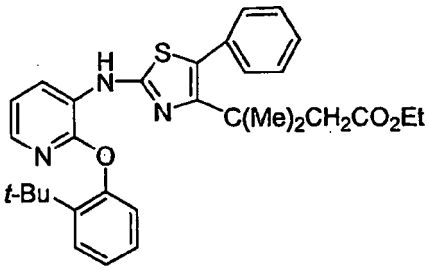
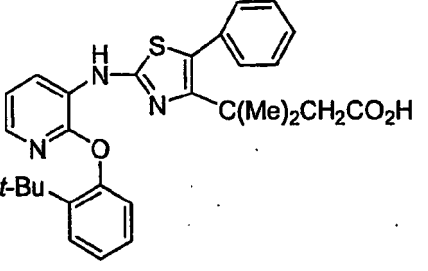
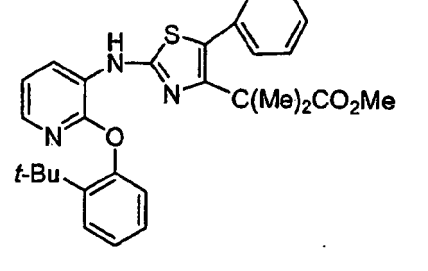
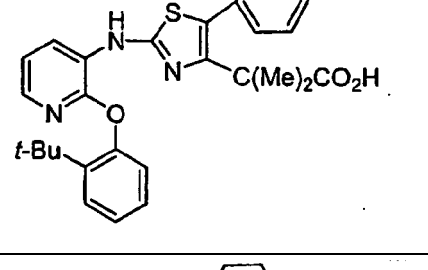
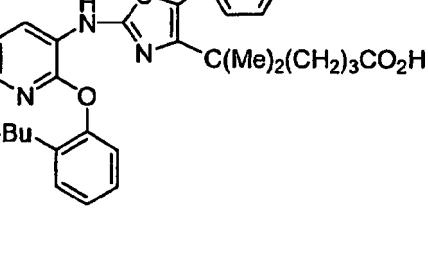
(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A90	Ejemplo 323		528,1
A91	Ejemplo 323		528,2
A92	Ejemplo 323		542,1
A93	Ejemplo 323		471,1
A94	Ejemplo 323		514

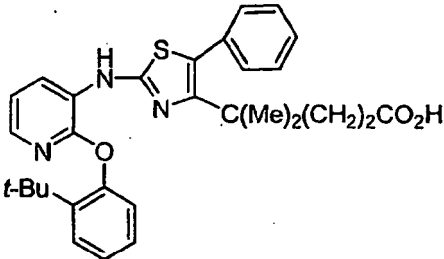
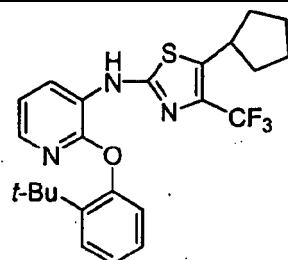
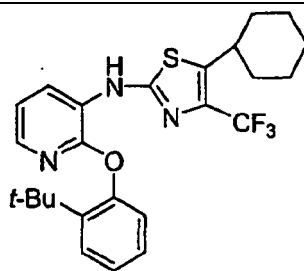
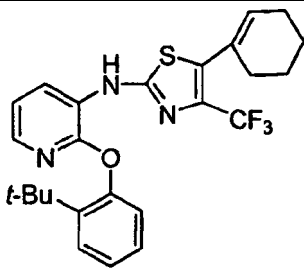
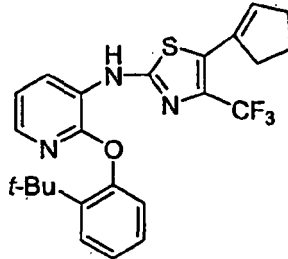
(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A95	Ejemplo 323		514
A96	Ejemplo 323		513,1
A97	Ejemplo 323		542,1
A98	Ejemplo 323		486
A99	Ejemplo 323		576

(continuación)

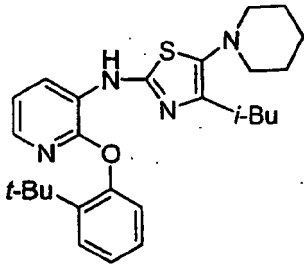
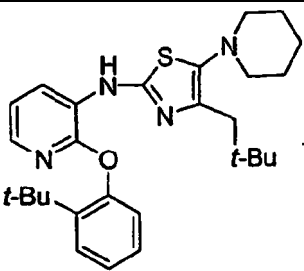
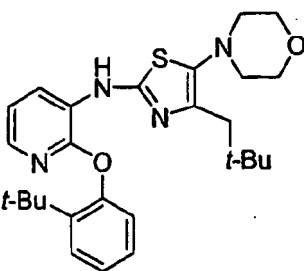
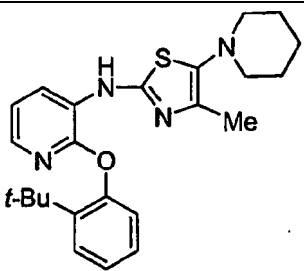
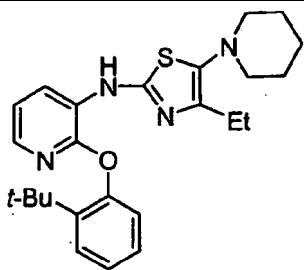
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A100	Ejemplo 323		513.1
A101	Ejemplo 323		488.1
A102	Ejemplo 323		518
A103	Ejemplo 323		502.1
A104	Ejemplo 323		556

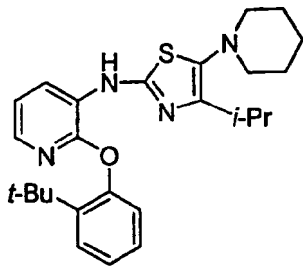
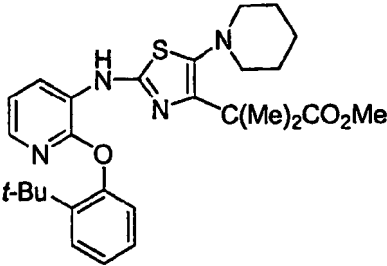
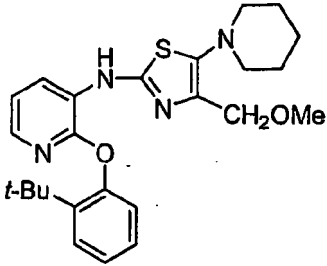
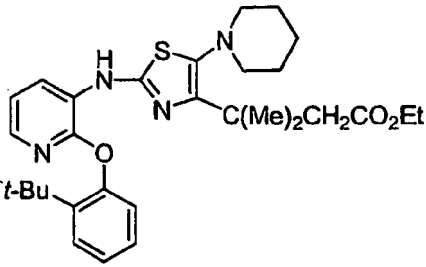
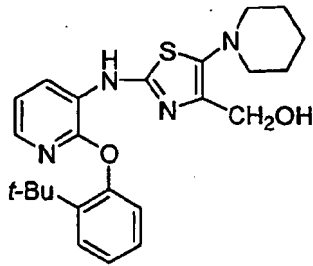
(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A105	Ejemplo 323		530.1
A106	Ejemplo 323		502.1
A107	Ejemplo 323		502.2
A108	Ejemplo 323		488.2
A109	Ejemplo 323		530.2

(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A110	Ejemplo 323	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Oc2ccncc2Nc3nc(C(C)C)sc3c4ccc(CN(C)C)cc4)cc1</chem>	516.2
A111	Ejemplo 323	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Oc2ccncc2Nc3nc(C(F)(F)F)sc3c4ccc(C(F)(F)F)cc4)cc1</chem>	462.3
A112	Ejemplo 323	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Oc2ccncc2Nc3nc(C(F)(F)F)sc3c4ccccc4)cc1</chem>	476.3
A113	Ejemplo 323	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Oc2ccncc2Nc3nc(C(F)(F)F)sc3c4cccccc4)cc1</chem>	474.1
A114	Ejemplo 323	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Oc2ccncc2Nc3nc(C(F)(F)F)sc3c4ccccc4)cc1</chem>	460.3

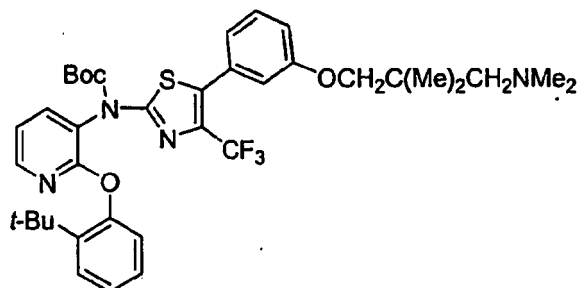
(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A115	Ejemplo 361		465.4
A116	Ejemplo 361		479.4
A117	Ejemplo 361		481.3
A118	Ejemplo 361		423.3
A119	Ejemplo 361		437.3

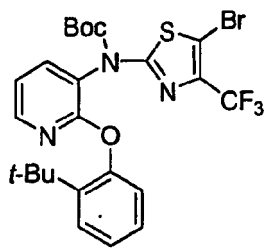
(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A120	Ejemplo 361		451.3
A121	Ejemplo 361		509.3
A122	Ejemplo 361		453.2
A123	Ejemplo 361		537.2
A124	Ejemplo 361		439.2

Ejemplo A125

2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-il(5-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo

**5 Ejemplo A125a**

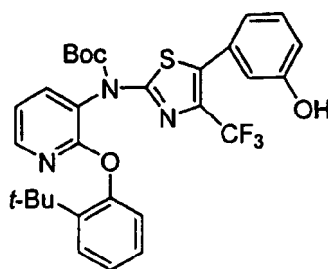
5-Bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-il(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)carbamato de *tert*-Butilo



10 Una mezcla de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 323a**, 135 mg, 0,29 mmoles), BOC₂O (75 mg, 0,34 mmoles), DMAP (5 mg) y DIPEA (59 μ l, 0,34 mmoles) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de EtOAc al 0-50%/hexano) proporcionó el **Ejemplo A125a** (149 mg) en forma de una espuma de color blanco. (M+H)⁺ = 574,2.

Ejemplo A125b

2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il(5-(3-hidroxifenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo



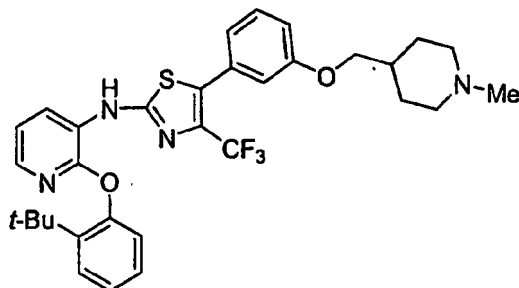
15 El **Ejemplo A125b** se preparó a partir del **Ejemplo A125a** de acuerdo con un procedimiento similar descrito por 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)piridin-3-amina (**Ejemplo 323**).

Ejemplo 125

20 A una suspensión de PS-PPh₃ (124 mg, 0,37 mmoles) en THF (1 ml) se le añadió una solución del **Ejemplo A125b** (50 mg, 0,085 mmoles) en THF (0,5 ml) y se agitó a ta durante 5 minutos. Se añadió una solución de DBAD (62 mg, 0,27 mmoles) en THF (0,5 ml) y se agitó a ta durante 5 minutos. Finalmente, se añadió 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol (32 μ l, 0,21 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de EtOAc al 0-100%/hexano) proporcionando el **Ejemplo 125** en forma de un sólido opaco de color blanco (40 mg). (M+H)⁺ = 712,3.

Ejemplo A126

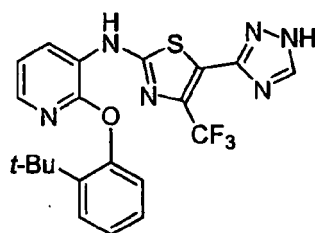
2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



El **Ejemplo A126** se preparó de acuerdo con un procedimiento similar que se ha descrito por el **Ejemplo 500**. $(M+H)^+ = 597,3$.

Ejemplo A127

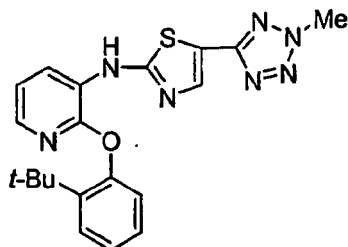
N-(5-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina



Una solución de 2-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (**Ejemplo 269**, 33 mg) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,5 ml) se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se trató con HOAc (1,0 ml) y hidrazina monohidrato (7 μ l) a 70 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el **Ejemplo A127** (17 mg) en forma de una película incolora. $(M+H)^+ = 461,3$.

Ejemplo A132

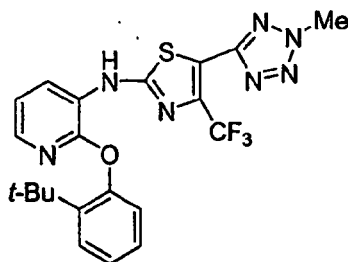
2-(2-*tert*-butilfenoxi)-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)tiazol-2-il)piridin-3-amina



Una mezcla de N-(5-(1H-tetrazol-5-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 407**, 19 mg, 0,048 mmoles), Mel (5 μ l), bicarbonato sódico (8 mg) y acetona se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo A132** en forma de una película incolora (16 mg). $(M+H)^+ = 408,2$.

Ejemplo A133

2-(2-*tert*-butilfenoxi)-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina

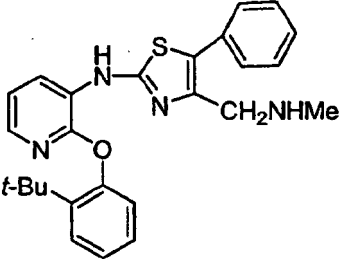
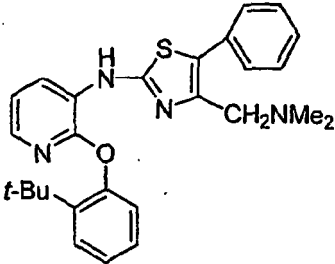
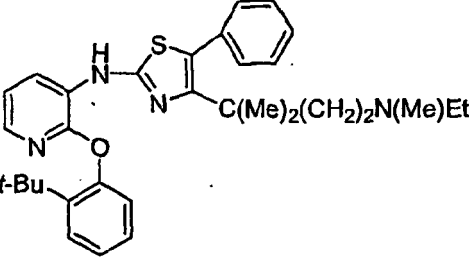
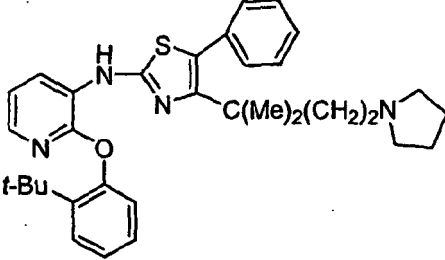
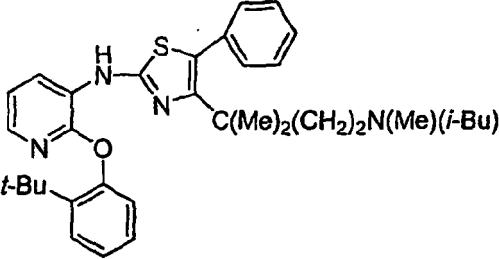


El **Ejemplo A133** se preparó a partir del N-(5-(1H-tetrazol-5-yl)-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 404**) siguiendo el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo A132**.

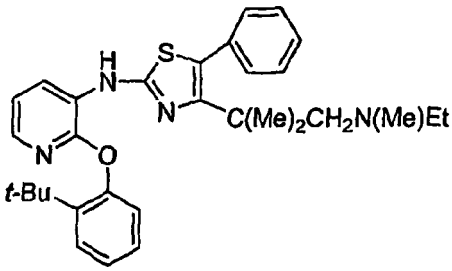
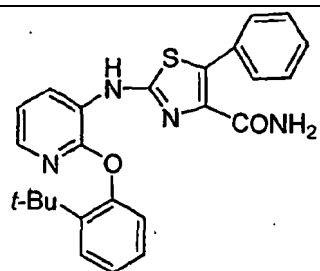
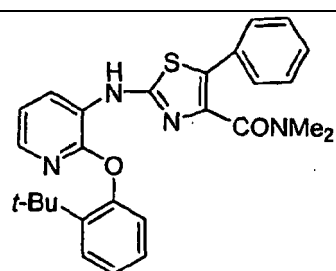
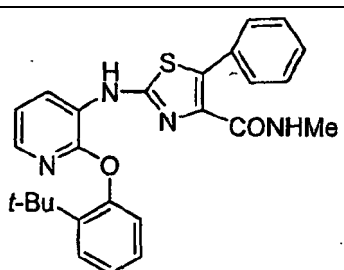
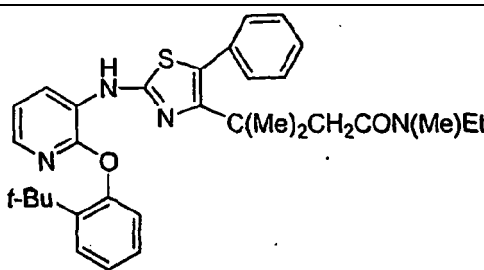
Los **Ejemplos A128-A131** y **A134-153** enumerados en la Tabla 22 se prepararon siguiendo los procedimientos indicados.

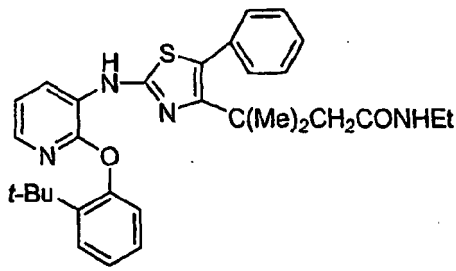
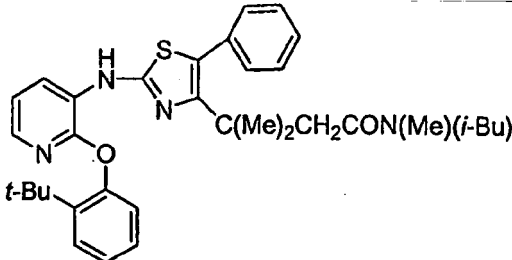
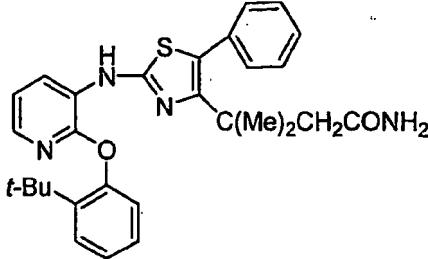
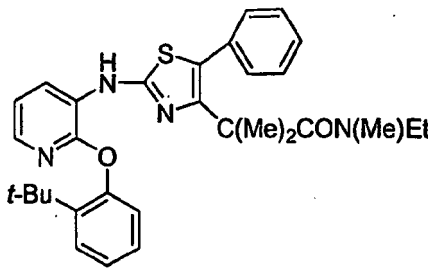
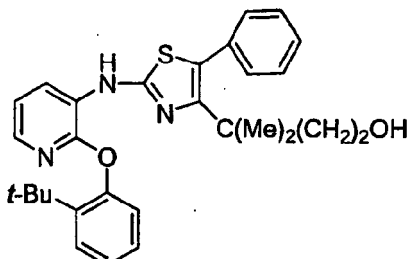
Tabla 22

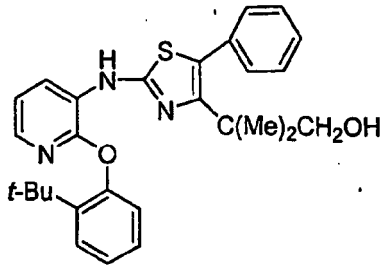
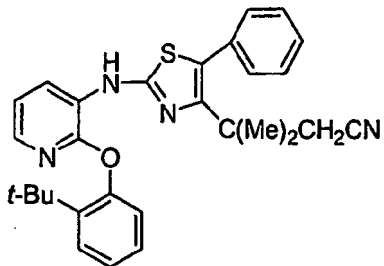
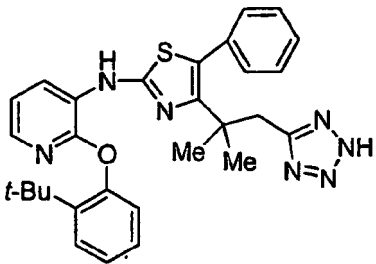
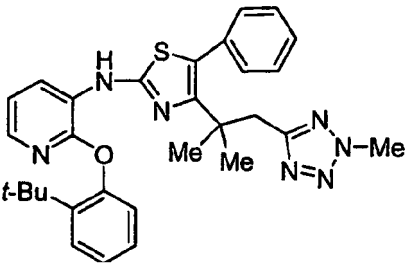
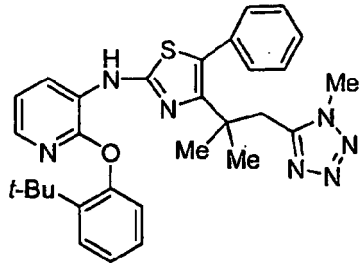
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A128	Ejemplo A125		503,3
A129	Ejemplo A125		545,1
A130	Ejemplo A125		515,1
A131	Ejemplo A125		505,1

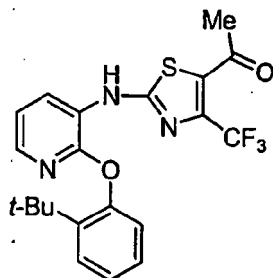
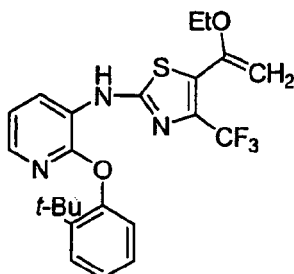
(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A134	Ejemplo 272		445,2
A135	Ejemplo 272		459,2
A136	Ejemplo 272		529,3
A137	Ejemplo 272		541,3
A138	Ejemplo 272		557,3

(continuación)

Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A139	Ejemplo 272	 <chem>CCN(C)CC(C)(C)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1Sc4ccccc4</chem>	515,3
A140	Ejemplo 390	 <chem>NC(=O)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1Sc4ccccc4</chem>	459,2
A141	Ejemplo 390	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1Sc4ccccc4</chem>	473,2
A142	Ejemplo 390	 <chem>CNC(=O)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1Sc4ccccc4</chem>	459,2
A143	Ejemplo 390	 <chem>CCN(C)C(=O)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1Sc4ccccc4</chem>	543,3

(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A144	Ejemplo 390	 <chem>CCN(CC)C(=O)CC(C)(C)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1s2c3ccccc3</chem>	529,3
A145	Ejemplo 390	 <chem>CC(C)(C)C(=O)CC(C)(C)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1s2c3ccccc3</chem>	571,3
A146	Ejemplo 390	 <chem>NC(=O)CC(C)(C)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1s2c3ccccc3</chem>	501,2
A147	Ejemplo 390	 <chem>CCN(C)C(=O)C(C)(C)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1s2c3ccccc3</chem>	529,3
A148	Ejemplo 251	 <chem>OC(CC)C(C)(C)c1nc(Nc2ccncc2Oc3ccccc3C(C)(C)C)c1s2c3ccccc3</chem>	509,3

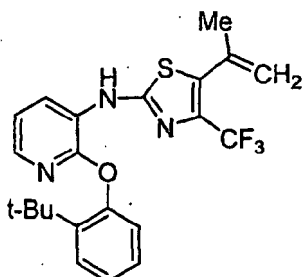
(continuación)			
Ejemplo	Procedimiento(s) usado(s)	Estructura	(M+H) ⁺
A149	Ejemplo 251		474,3
A150	Ejemplo 404		483,3
A151	Ejemplo A132		526,2
A152	Ejemplo A132		540,2
A153	Ejemplo A132		540,2

Ejemplo A154**1-(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)thiazol-5-il)etanona****Ejemplo A154a****5 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(1-etoxivinil)-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina**

Se añadió una solución de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 323a**, 1,3 g, 2,75 mmoles) en dioxano (30 ml) tributil(1-etoxivinil)estaño (1,1 ml, 3,3 mmoles) se desgasificó y se añadió Pd(PPh₃)₄ (160 mg, 0,14 mmoles). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc y se trató con una solución saturada de KF. El sólido se removió por filtrado a través de un lecho corto de Celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron, dando el **Ejemplo A154a** en bruto (1,12 g) en forma de un aceite de color pardo.

Ejemplo A154

El **Ejemplo A154a** (en bruto, 1,12 g) se disolvió en éter de dietilo (30 ml) y se trató con una solución HCl 4 N/éter a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice ISCO 120 g, EtOAc al 0-70%/hexano), dando el **Ejemplo A154** (890 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

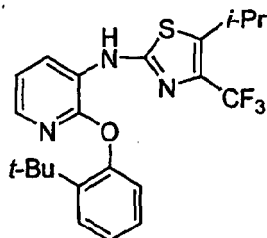
Ejemplo A155**20 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina**

A una solución del **Ejemplo A154** (105 mg, 0,24 mmoles) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió reactivo Tebbe (C₁₃H₁₈AlClTi) (0,5 M en tolueno, 580 µl, 0,29 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 10 días. La reacción se diluyó con éter dietílico (10 ml) y se interrumpió con 5

gotas de NaOH 1 N. La mezcla se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna de gel de sílice ISCO, EtOAc al 0-40%/hexano), dando el **Ejemplo A155** (24 mg) en forma de una película de color amarillo. $(M+H)^+ = 434,3$.

Ejemplo A156

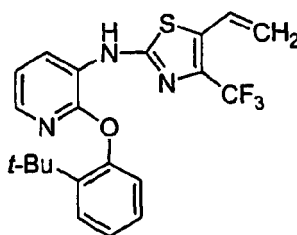
5 2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-isopropil-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina



Una mezcla del **Ejemplo A155** (15 mg) y Pd/C al 10% (5 mg) en metanol (2 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró, dando el **Ejemplo A156** (12 mg) en forma de una película incolora. $(M+H)^+ = 436,3$.

10 Ejemplo A157

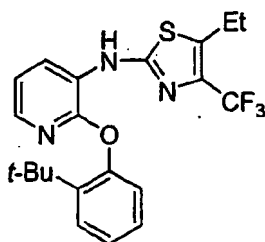
2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(4-(trifluorometil)-5-viniltiazol-2-il)piridin-3-amina



El **Ejemplo A157** se preparó a partir de la N-(5-bromo-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 323a**) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo A154a**. $(M+H)^+ = 420,3$.

15 Ejemplo A158

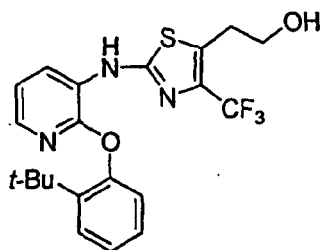
2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-etil-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina



El **Ejemplo A158** se preparó a partir del **Ejemplo A157** de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo A156**. $(M+H)^+ = 420,3$.

20 Ejemplo A159

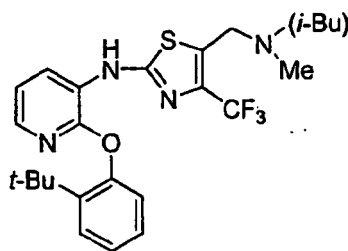
2-(2-(2-(2-*tert*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-4-(trifluorometil)thiazol-5-il)etanol



Una solución del **Ejemplo A157** (105 mg, 0,25 mmoles) en THF (1,5 ml) a 0 °C se añadió BH₃-THF (1,0 M, 500 µl, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, se calentó a ta y se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió la solución NaOH 1 N (750 µl, 0,75 mmoles) seguido de una solución H₂O₂ (35%, 500 µl). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice ISCO de 40 g, EtOAc al 0-100%/hexano), dando el **Ejemplo A159** (57 mg) en forma de una espuma de color blanco. (M+H)⁺ = 438,1.

Ejemplo A160

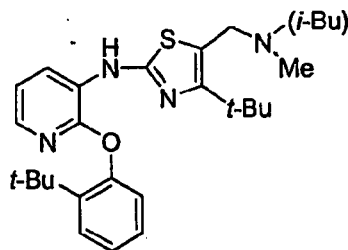
- 10 **2-(2-*tert*-Butilfenoxi)-N-(5-((isobutil(metil)amino)metil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**



El **Ejemplo A160** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 272**. (M+H)⁺ = 493,2.

Ejemplo A161

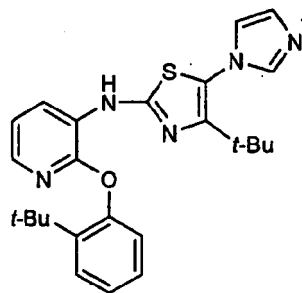
- 15 **N-(4-*tert*-Butil-5-((isobutil(metil)amino)metil)tiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina**



El **Ejemplo A161** se preparó a partir del (4-*tert*-butil-2-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)tiazol-5-il)metanol (**Ejemplo 252**) e isobutil metil amina de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 272**. (M+H)⁺ = 493,2.

- 20 **Ejemplo A162**

N-(4-*tert*-Butil-5-(1H-imidazol-1-il)tiazol-2-il)-2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina



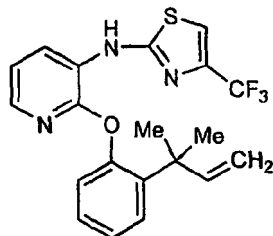
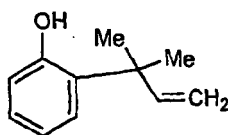
5

Una mezcla de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 323a**, 30 mg) y imidazol (100 mg) en dioxano (200 μ l) se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con metanol y se purifica por HPLC preparativa inversa, dando el **Ejemplo A162** (11 mg) en forma de un sólido de color blanco. $(M+H)^+ = 460,1$.

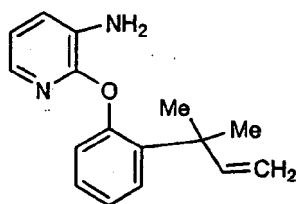
Los **Ejemplos A162-A165** enumerados en la Tabla 23 se prepararon a partir de la N-(5-bromo-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)-2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**Ejemplo 323a**) usando el mismo procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo A161**.

Tabla 23

Ejemplo	Estructura	$(M+H)^+$
A163		507,1
A164		507,1
A165		546,1

Ejemplo A166**2-(2-(2-Metilbut-3-en-2-il)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina****Ejemplo A166a**5 **2-(2-Metilbut-3-en-2-il)fenol**

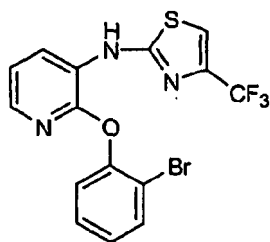
Una mezcla de 1-(3-metilbut-2-eniloxi)benceno (2,8 g, 11,1 mmoles), Ac₂O (25 ml) y AcOK (2,8 g) se colocó en una bomba de acero, se desgasificó y se burbujeó con N₂ durante 10 minutos. La reacción se calentó a 200 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a ta, se interrumpió con agua (150 ml) y se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se disolvió en THF: MeOH:H₂O (3:2:1, 200 ml), se ajustó a un pH = 9 con KOH y se agitó a ta durante una noche. A la mezcla se le añadió HCl hasta que pH = 6 y después NaHCO₃ hasta que se neutraliza. La mezcla se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron, dando el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, EtOAc al 5%/hexano) proporcionó el **Ejemplo A166a** (1,55 g).

Ejemplo A166b**2-(2-(2-Metilbut-3-en-2-il)fenoxi)piridin-3-amina**

Una mezcla del **Ejemplo A166a** (1,55 g, 9,51 mmoles), 2-fluoro-3-nitropiridina (1,34 g, 9,51 mmoles) y carbonato de potasio (1,55 g) en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró y se evaporó. El residuo se combinó con MeOH (5 ml), HOAc (7,5 ml), i-PrOH (12,5 ml) y Fe (2 g). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 1 N. La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta de Celite® se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, EtOAc al 5%/hexano) proporcionó el **Ejemplo A166b** (1,3 g). (M+H)⁺ = 255.

El **Ejemplo A166** se preparó a partir del **Ejemplo A166b** siguiendo el mismo procedimiento como para el **Ejemplo 217**. (M+H)⁺ = 406,1.

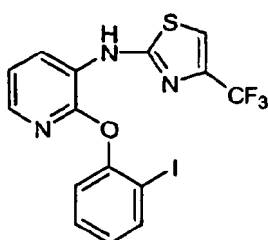
Ejemplo A16730 **2-(2-Bromofenoxi)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**



El **Ejemplo A167** se preparó a partir del 2-fluoro-3-nitropiridina y 2-bromofenol siguiendo el mismo procedimiento como para el **Ejemplo A166**. $(M+H)^+ = 415,9, 418,0$.

Ejemplo A168

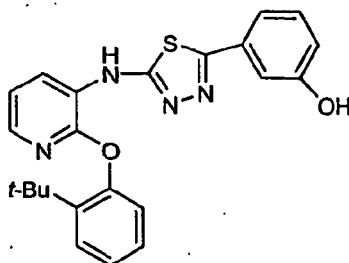
- 5 **2-(2-yodofenoxi)-N-(4-(trifluorometil)thiazol-2-il)piridin-3-amina**



El **Ejemplo A168** se preparó a partir del 2-fluoro-3-nitropiridina y 2-yodofenol siguiendo el mismo procedimiento como por el **Ejemplo A166**. $(M+H)^+ = 463,9$.

Ejemplo A169

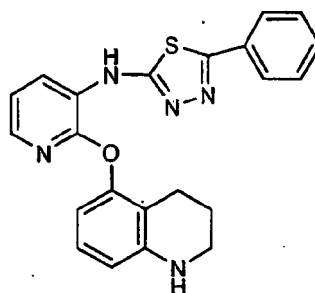
- 10 **3-(5-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol**

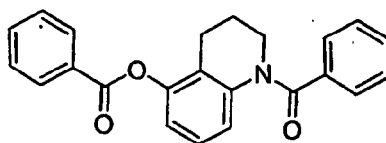


El **Ejemplo A169** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito por el **Ejemplo 1**. $(M+H)^+ = 419$.

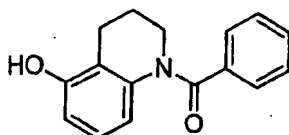
Ejemplo A170

- N-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-iloxi)piridin-3-amina**

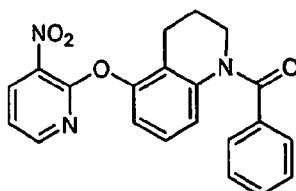


Benzoato de 1-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo

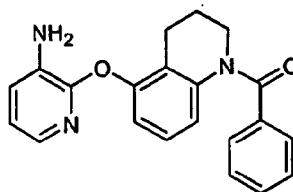
Se diluyeron una mezcla de quinolin-5-ol (540 mg, 3,72 mmoles), paladio al 10% en carbón (Degussa húmedo al 50%, 100 mg) se diluyeron en acetato de etilo y se hidrogenaron en 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla se filtró sobre Celite® y se evaporó al vacío. El material en bruto se diluyó en diclorometano. Se añadieron cloruro de benzoilo (906 µl, 7,8 mmoles) y diisopropiletilamina (1,97 ml, 11,2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución HCl 1 N, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, proporcionando el producto en bruto (1,31 g). (M+H)⁺ = 358.

Ejemplo A170b**(5-Hidroxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona**

El **Ejemplo A170a** (1,31 g, 3,66 mmoles) se diluyó en THF (20 ml). Se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (769 mg, 18,3 mmoles) en agua (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, proporcionando el producto en bruto (560 mg). (M+H)⁺ = 254.

Ejemplo A170c**(5-(3-Nitropiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona**

Una mezcla del **Ejemplo A170b** (560 mg, 2,21 mmoles), 2-cloro-2-nitropiridina (525 mg, 3,31 mmoles) y carbonato de cesio (1,08 g, 3,31 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a ta durante 18 horas. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo dos veces usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto (800 mg). (M+H)⁺ = 376.

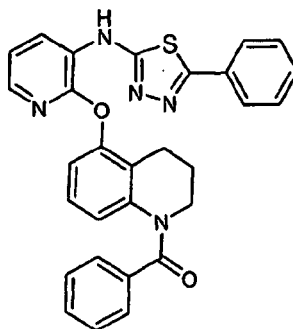
Ejemplo A170d**(5-(3-Aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona**

Una mezcla del **Ejemplo A170c** (800 mg, 2,13 mmoles), zinc (697 mg, 10,7 mmoles) y cloruro de amonio (572 mg,

10,7 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se filtró sobre un lecho corto de Celite® y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto final. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. (M+H)⁺ = 346.

Ejemplo A170e

5 Fenil(5-(3-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona



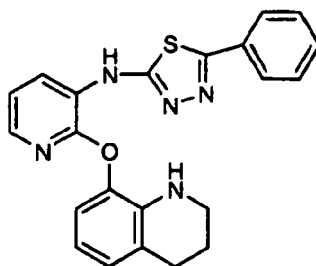
Una mezcla del **Ejemplo A170d** (400 mg, 1,16 mmoles), 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (269 mg, 1,16 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se evaporó y se diluyó en THF (5 ml), se añadió benzohidrazida (79 mg, 0,58 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución se evaporó al vacío, se diluyó en ácido sulfúrico (5 ml conc.) y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y el sólido formado se recogió por filtración y se purificó usando HPLC preparativa, proporcionando el producto final (110 mg). (M+H)⁺ = 506.

Ejemplo A170

El **Ejemplo A170e** (100 mg, 0,2 mmoles) se diluyó en THF (5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió butil litio (1,6 M/hexanos, 0,63 ml, 1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio. La solución se calentó a temperatura ambiente y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El material en bruto se purificó directamente usando HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de una sal 2 TFA (100 mg). (M+H)⁺ = 402. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,70-1,79 (m, 2H) 2,07 (s, 1 H) 2,44 (t, J = 6,32 Hz, 3 H) 3,13-3,20 (m, 2 H) 6,42 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 6,99 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H) 7,48-7,55 (m, 3 H) 7,67 (dd, J = 4,93, 1,64 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 7,45, 2,15 Hz, 2 H) 8,86 (dd, J = 7,96, 1,64 Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

Ejemplo A171

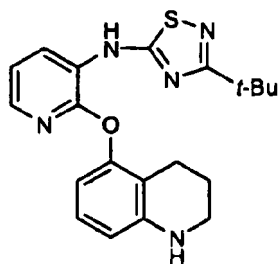
N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-iloxi)piridin-3-amina



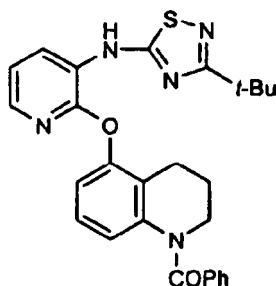
25 El intermedio 3-amino-fenoxipiridilo ((8-(3-aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona) que conduce al **Ejemplo A171** se fabricó de acuerdo con la secuencia descrita en el Esquema 13 en la Solicitud de Patente de Estados Unidos 11/126.915.

Ejemplo A172

N-(3-terc-Butil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-iloxi)piridin-3-amina

**Ejemplo A172a**

(5-(3-(3-*tert*-butil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona



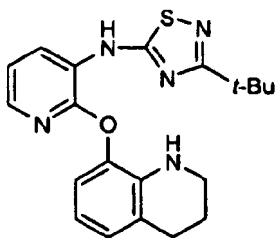
- 5 Una mezcla de (5-(3-aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona (**Ejemplo A171d**) (224 mg, 0,58 mmoles), 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (269 mg, 1,16 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó, se diluyó en THF (5 ml), se añadieron pivalamidina (79 mg, 0,58 mmoles) y DIPEA (205 μ l, 1,16 mmoles) y la mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas. La solución se enfrió, se añadió DEAD (183 μ l, 1,16 mmoles), la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final (40 mg). (M+H)⁺ = 486.

Ejemplo A172

- 15 El **Ejemplo A172a** (35 mg, 0,06 mmoles) se diluyó en THF (5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió butil litio (1,6 M/hexanos, 0,19 ml, 0,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio. La solución se calentó a temperatura ambiente y se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó (MgSO₄) y evaporó. El material en bruto se purificó directamente usando HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de una sal 2 TFA (4 mg). (M+H)⁺ = 382. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 1,66-1,75 (m, 2 H) 2,39 (t, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,13 (s, 2 H) 6,28 (dd, J = 7,71, 5,18 Hz, 1 H) 6,34-6,44 (m, 1 H) 6,88-6,95 (m, 1 H) 7,13 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 4,93, 1,64 Hz, 1 H) 8,87 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1 H) 10,76 (s, 1 H).

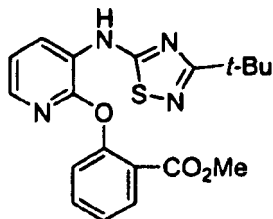
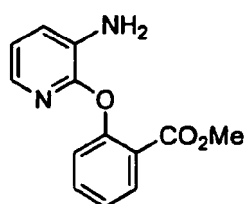
Ejemplo A173

N-(3-*tert*-Butil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-iloxi)piridin-3-amina



- 25 El intermedio 3-amino-fenoxipiridil de ((8-(3-aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona) que conduce al **Ejemplo A173** se fabricó de acuerdo con la secuencia descrita en el Esquema 13 en la Solicitud de Patente de Estados Unidos 11/126.915.

Ejemplo A174

2-(3-(3-*Terc*-butil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-2-iloxi)benzoato de metilo**Ejemplo A174a****2-(3-Aminopiridin-2-iloxi)benzoato de metilo**

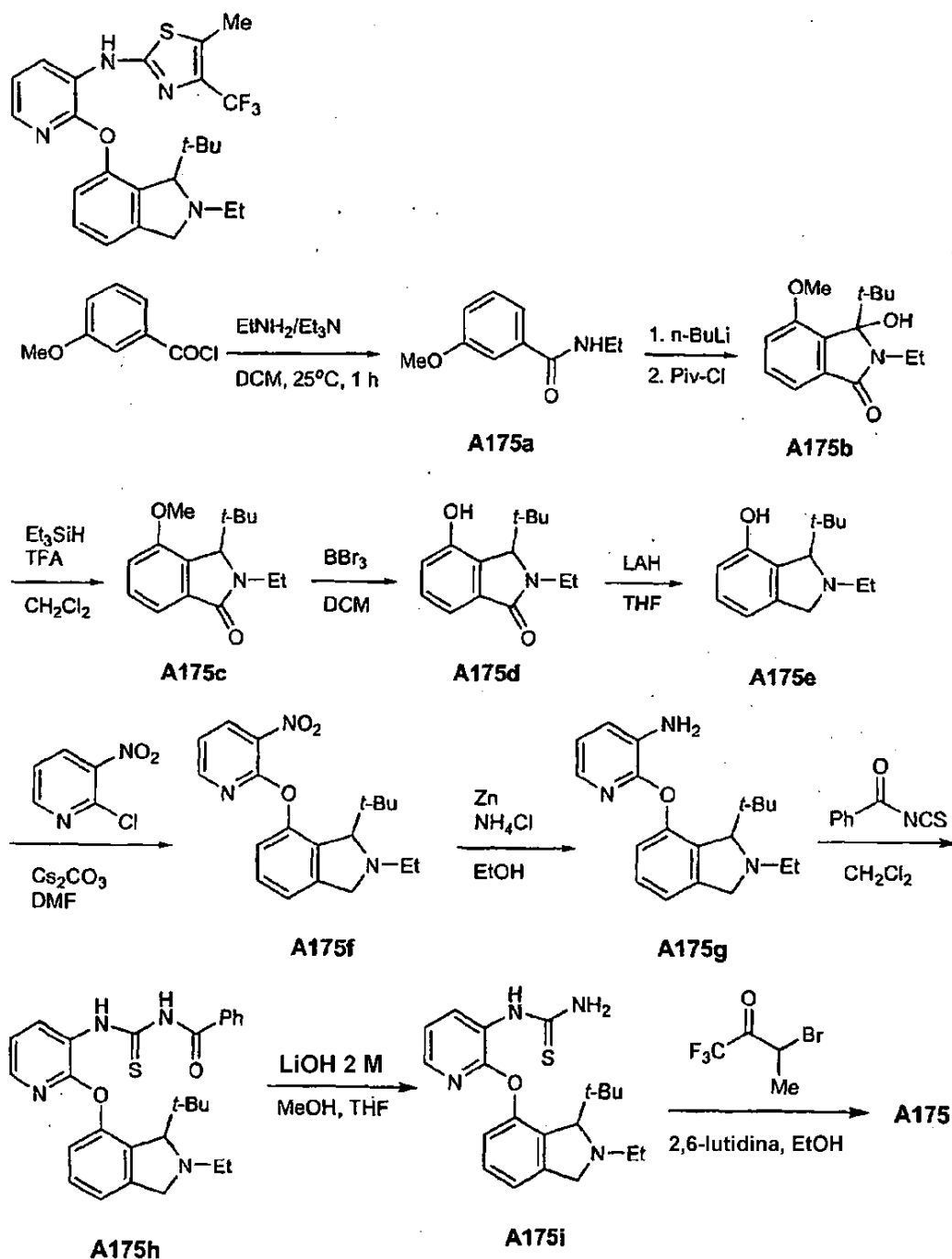
5

El **Ejemplo A174a** se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente de Estados Unidos 11/126.915, usando salicilato de metilo y piridina de 2-cloro-3-nitro en la primera etapa. $(M+H)^+ = 245$.

Ejemplo A174

10 Una mezcla del **Ejemplo A174a** (163 mg, 0,66 mmoles), diisopropiletilamina (219 μ l, 1,25 mmoles) y amidina de *terc*-butilo (86 mg, 0,63 mmoles) en DMF (2,1 ml) se agitó a ta durante 18 horas. Se añadió el azodicarboxilato de dietilo (196 μ l, 1,25 mmoles) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (152 mg) en forma de un sólido de color blanco. $(M+H)^+ = 385$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,53 (s, 3 H) 7,13 (dd, $J = 7,96, 4,93$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H) 7,40 (t, $J = 7,20$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J = 4,80, 1,52$ Hz, 1 H) 7,70 (td, $J = 7,77, 1,64$ Hz, 1 H) 7,92 (dd, $J = 7,83, 1,52$ Hz, 1 H) 8,91 (dd, $J = 8,08, 1,52$ Hz, 1H) 10,77 (s, 1H).

Ejemplo A175**2-(3-*terc*-Butil-2-etilisindolin-4-iloxi)-N-(5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina**

**Ejemplo A175a****N-Etil-3-metoxibenzamida**

A una solución de cloruro de 3-metoxibenzoylo (disponible en el mercado en Aldrich, 5 ml, 35 mol) y Et_3N (10 ml) en 100 ml de DCM se le añadió gota a gota EtNH_2 (2 M/THF, 30 ml, 60 mmoles) durante 30 minutos a 0°C y la solución resultante se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 ac. y salmuera, consecutivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceitoso, produciendo un residuo oleoso, que se sometió a cromatografía de columna, para producir el **Ejemplo A175a** (6,2 g, >95%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A175b

(3-terc-Butil-2-etil-3-hidroxi-4-metoxiisoindolin-1-ona)

El **Ejemplo A175a** (6,1 g, 34 mmoles) en THF (200 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota n-butil litio (1,6 M en hexanos, 50 ml, 80 mmoles) durante 1 hora y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió cloruro de trimetilacetilo (4,5 ml, 36 mmoles) y la agitación continuó durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio, la solución se calentó a ta y se extrajo dos veces usando acetato de etilo (150 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron. La mezcla oleosa se purificó por cromatografía de columna (EtOAc al 0-100%/Hexano), proporcionando 5,1 g (19,4 mmoles, 57%) del **Ejemplo A175b** en forma de un aceite.

Ejemplo A175c**(3-terc-Butil-2-etil-4-metoxiisoindolin-1-ona)**

A una solución del **Ejemplo A175b** (5,1 g, 19,4 mmoles) en una solución de TFA (20 ml) y DCM (20 ml) se le añadió gota a gota Et₃SiH (6,5 ml, 42 mmoles) durante 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 12 horas a 25 °C. Después, se concentró al vacío, produciendo un residuo oleoso, que se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. (30 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando un residuo oleoso, que se purificó en cromatografía de columna (acetato de etilo al 0-100%, hexano), produciendo 2,7 g (10,9 mmoles, 56%) del **Ejemplo A175c**.

Ejemplo A175d**(3-terc-Butil-2-etil-4-hidroxiisoindolin-1-ona)**

A una solución del **Ejemplo A175c** (2,7 g, 10,9 mmoles) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota BBr₃ (20 ml, 1 M en DCM) durante 0,5 hora y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 12 horas. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C y a la solución se la añadieron 5 ml de MeOH. La solución resultante se agitó durante 2 horas más a 25 °C. Se concentró al vacío, proporcionando el **Ejemplo A175d** en forma de un aceite de color pardo oscuro, que se sometió a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo A175d**(3-terc-Butil-2-etilisoindolin-4-ol)**

Una mezcla del **Ejemplo A175d** (2,5 g, 10,7 mmoles) e hidruro de litio y aluminio (20 ml, 1 M en THF, 20 mmoles) en 100 ml de THF se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió sulfato sódico decahidrato. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Celite® y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró al vacío, proporcionando el **Ejemplo A175d** en forma de un aceite (2,3 g, >95%), que se identificó por ¹H RMN y se sometió a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo A175e**(1-terc-Butil-2-etil-7-(3-nitropiridin-2-iloxi)isoindolina)**

Una mezcla del **Ejemplo A175d** (2,5 g, 10,7 mmoles), 2-cloro-2-nitropiridina (2,4 g, 16,0 mmoles) y carbonato de cesio (10 g, 32,1 mmoles) en DMF (30 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna (0-100%, EtOAc/hexano), dando el **Ejemplo A175e** (2,6 g, 7,6 mmoles).

Ejemplo A175g**(2-(3-terc-Butil-2-etilisoindolin-4-iloxi)piridin-3-amina)**

Una mezcla del **Ejemplo A175e** (2,6 g, 7,6 mmoles), zinc (6,5 g, 100 mmoles) y cloruro de amonio (5,4 g, 100 mmoles) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se dejó enfriar y se filtró sobre un lecho corto de Celite® y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó usando cromatografía de columna (0-10%, metanol, diclorometano), dando el **Ejemplo A175g** (1,3 g, 4,1 mmoles).

Ejemplo A175h**(1-Benzoil-3-(2-(3-terc-butil-2-etilisoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)tiourea)**

El **Ejemplo A175g** (145 mg, 0,466 mmoles) se disolvió en 5 ml de diclorometano. Se añadió isotiocianato de benzoilo (75 µl, 0,559 mmoles) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 g de SiO₂; columna rellena con hexano saturado con amoniaco y después eluyendo con diclorometano), proporcionando 167 mg (76%) del **Ejemplo A175h** en forma de un aceite de amarillo. HPLC; CL/EM; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

Ejemplo A175i**(1-(2-(3-terc-Butil-2-etilisoindolin-4-iloxi)piridin-3-il)tiourea)**

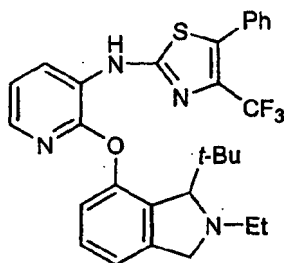
El **Ejemplo A175h** (155 mg, 0,327 mmoles) se disolvió en 4 ml de metanol al 50% y tetrahidrofurano al 50%. Se añadió hidróxido de litio (2,0 M acuoso, 0,327 ml, 0,653 mmoles) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 g de SiO₂; columna rellena con amoníaco al 2% 7 M en metanol y después diclorometano eluyendo con metanol al 2% en diclorometano), proporcionando 99 mg (82%) del **Ejemplo A175i** en forma de un sólido de color naranja.

Ejemplo A175

El **Ejemplo A175i** (46 mg, 0,124 mmoles) y 1,1,1-trifluoro-3-bromo-2-butanona (51 mg, 0,248 mmoles, disponible en el mercado) se disolvieron en 1 ml de etanol. Se añadió 2,6-lutidina (29 µl, 0,248 mmoles) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (15 g de SiO₂; eluyendo con i-propanol al 3%, diclorometano), proporcionando el **Ejemplo A175** que solo era puro al 88%. La purificación adicional por cromatografía de fase delgada preparativa (placa eluida con i-propanol al 3%, diclorometano) proporcionó 22 mg (37%) del **Ejemplo A175** puro. HPLC, CL/EM, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), CL/EM (IEN) 477 (M+H). EMAR (IEN) m/e calculado para C₂₄H₂₈F₃N₄OS: 477,1936. Observado (M⁺): 477,1927.

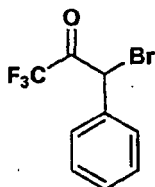
Ejemplo A176

2-(3-terc-Butil-2-etilisoindolin-4-iloxi)-N-(5-fenil-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina



Ejemplo A176a

(3-bromo-1,1,1-trifluoro-3-fenilpropan-2-ona)



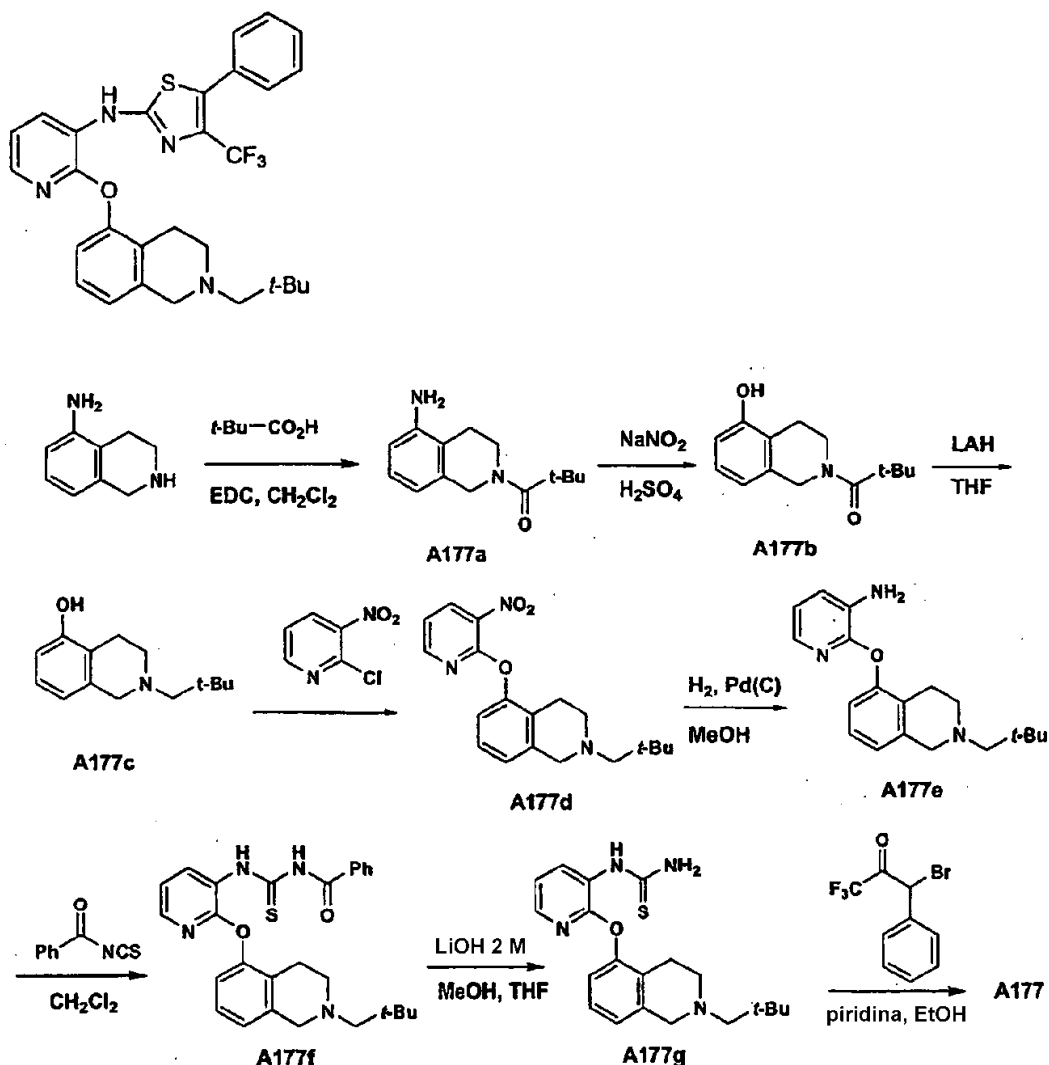
Se disolvió 1,1,1-trifluoro-3-fenilpropanona (0,50 ml, 3,2 mmoles) en 5 ml de éter dietílico y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió bromo (0,16 ml, 3,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas y se dejó calentar a ta. El disolvente se eliminó, proporcionando una mezcla 2:1 del **Ejemplo A176a** como un material de partida que se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

Ejemplo A176

El **Ejemplo A175i** (43 mg, 0,124 mmoles) y el **Ejemplo A176a** (124 mg) se disolvieron en 1 ml de etanol. Se añadió piridina (19 µl, 0,232 mmoles) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (placa eluida con i-propanol al 5%, diclorometano), proporcionando 14 mg (22%) del **Ejemplo A176**. HPLC, CL/EM, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), EM (IEN) m/e 539 (M+H); EMAR (IEN) m/e calculado para C₂₉H₃₀F₃N₄OS: 539,2092. Observado (M⁺): 539,2085.

Ejemplo A177

2-(2-Neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)-N-(5-fenil-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina

**Ejemplo A177a****(1-(5-Amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona)**

5 Se disolvió 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina (disponible en el mercado en Aldrich, 1 g, 6,7 mmoles) en 20 ml de diclorometano. Se añadieron ácido 1,1-dimetilpropanoico (0,68 g, 6,7 mmoles) y EDC (1,28 g, 6,7 mmoles) y la mezcla se agitó durante 6 h a ta. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; acetato de etilo al 0-100% hexano), proporcionando 0,48 g (31%) del **Ejemplo A177a** en forma de un aceite de color amarillo. HPLC; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3).

Ejemplo A177b10 **(1-(5-Hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona)**

El **Ejemplo A177a** (0,48 g, 2,1 mmoles) se disolvió en 25 ml del ácido sulfúrico al 15%. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 0,5 h y se añadió gota a gota NaNO_2 (0,15 g, 2,1 mmoles) en 4 ml de H_2O . La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h más y después se enfrió a 25 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100%, hexano), proporcionando 0,27 g (1,15 mmoles, 55%) del **Ejemplo A177b**.

Ejemplo A177c15 **(2-Neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ol)**

El **Ejemplo A177b** (0,27 g, 1,15 mmoles) se disolvió en 10 ml de THF. A la mezcla se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 5 ml, 5 mmoles) y se calentó a 50 °C durante 6 h. La reacción se enfrió y se interrumpió con

unas pocas gotas de agua. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se removió. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO 40 g de SiO₂; eluido con acetato de etilo al 0-100%, hexano), proporcionando 0,26 g (>95%) del **Ejemplo A177c** en forma de un aceite de color amarillo. HPLC; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

5 **Ejemplo A177d**

(2-Neopentil-5-(3-nitropiridin-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina)

El **Ejemplo A177c** (260 mg, 1,2 mmoles) y 2-cloro-3-nitrobenceno (225 mg, 1,4 mmoles) se calentaron a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y la mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO 40 g de SiO₂; eluido con acetato de etilo al 0-100% hexano), proporcionando 170 g (41%) del **Ejemplo A177d** en forma un aceite de color amarillo. HPLC; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).

Ejemplo A177e

(2-(2-Neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-amina)

El **Ejemplo A177d** se disolvió en 5 ml de metanol. Se añadió paladio (al 5% en carbón, 20 mg) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno y después se filtró a través de Celite®. El disolvente se eliminó, proporcionando el **Ejemplo A177e** que se sometió a una reacción posterior sin purificación adicional (150 mg, >95%). HPLC; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

Ejemplo A177f

(1-Benzoil-3-(2-(2-neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)tiourea)

El **Ejemplo A177e** (50 mg, 0,16 mmoles) se disolvió en 2 ml de diclorometano. Se añadió isotiocianato de benzoílo (26 µl, 0,19 mmoles) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó, proporcionando el **Ejemplo A177e** (CL/EM 475 M+H) en forma de aceite de color pardo que se usó en la reacción posterior sin purificación o caracterización adicional.

Ejemplo A177g

(1(2-(2-Neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piridin-3-il)tiourea)

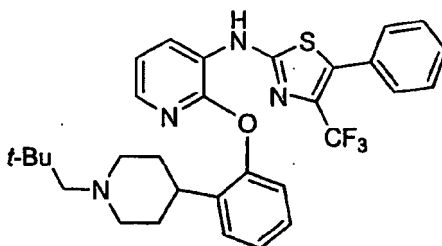
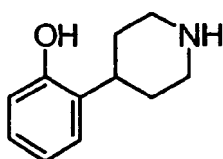
El **Ejemplo A177f** se disolvió en 2 ml de metanol al 50% y tetrahidrofurano al 50%. Se añadió hidróxido de litio (2,0 M ac., 0,16 ml, 0,32 mmoles) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó, proporcionando 65 mg de un aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (15 g de SiO₂; eluido con metanol al 5%, acetato de etilo al 25%, hexano), proporcionando 35 mg de un aceite de color amarillo que contenía el producto deseado con algunas impurezas. La repurificación usando las mismas condiciones de cromatografía ultrarrápida proporciono 18 mg (al 30% en 2 etapas) de **Ejemplo A177g** puro. HPLC; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

Ejemplo A177

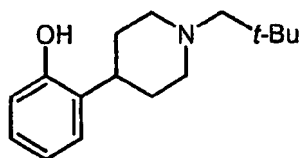
El **Ejemplo A177g** (18 mg, 0,049 mmoles) y **Ejemplo 176a** (43 mg) se disolvieron en 0,5 ml de etanol. Se añadió piridina (8 µl, 0,1 mmoles) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (YMC Pack ODS-A 5 µ, columna 30 mm x 100 mm, eluido con metanol al 42-90% y agua con TFA al 0,1%, gradiente lineal durante 10 min, 40 ml/min), proporcionando 20 mg (77%) de la sal TFA del compuesto J (2-(2-neopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)-N-(5-fenil-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-3-amina) en forma de un polvo color pardo. HPLC, CL/EM, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), EM (IEN) m/e 539 (M+H) ; EMAR (IEN) m/e calculado para C₂₉H₃₀F₃N₄OS: 539,2092, Observado (M+): 539,2081.

Ejemplo A178

2-(2-(1-Neopentilpiperidin-4-il)fenoxi)-N-(5-fenil-4-(trifluorometil))tiazol-2-il)piridin-3-amina

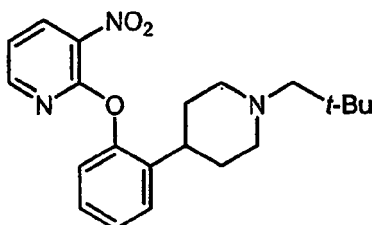
**Ejemplo A178a****2-(Piperidin-4-il)fenol**

- 5 Una solución de 4-(2-metoxifenil)piperidina (Fluka, 5 g, 26,1 mmoles) en ácido bromhídrico al 48% (45 ml) se calentó a 100 °C durante 3 días. Después, la mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida, dando 2-(piperidin-4-il)fenol en forma de un sólido que se utilizó directamente en la siguiente etapa. M + H = 178,1.

Ejemplo A178b**2-(1-Neopentilpiperidin-4-il)fenol**

10

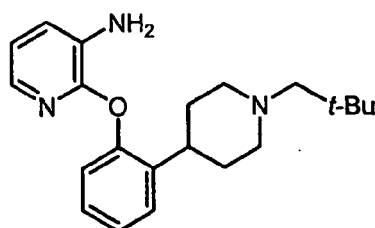
El **Ejemplo A178b** se hizo a partir del **Ejemplo A178a** utilizando el procedimiento de aminación reductora que se ha descrito previamente. El producto en bruto se utilizó directamente sin purificación adicional. M + H = 248,2.

Ejemplo A178c**2-(2-(1-Neopentilpiperidin-4-il)fenoxi)-3-nitropiridina**

15

El **Ejemplo A178c** se preparó a partir del **Ejemplo A178b** usando el procedimiento convencional que se ha descrito anteriormente. M + H = 370,2.

Ejemplo A178d**2-(2-(1-Neopentilpiperidin-4-il)fenoxi)piridin-3-amina**



El **Ejemplo A178d** se preparó a partir de la reacción de polvo de zinc, cloruro de amonio y el **Ejemplo A178c** como se describió anteriormente. $M + H = 340,2$.

Ejemplo A178

- 5 El **Ejemplo A178** se preparó a partir del **Ejemplo A178a** utilizando el procedimiento similar descrito en el **Ejemplo 217**. $(M+H)^+ = 567,0$. 1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,95 (m, 1H), 7,65-7,07 (m, 1 1H), 3,67 (m, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,1 1 (s, 9H).

Utilidad

- Los compuestos de la presente invención son agentes antiplaquetarios y por lo tanto son útiles para conservar la fluidez de la sangre. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con plaquetas. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno asociado con plaquetas" se refiere a cualquier trastorno que pueda evitarse, aliviarse o curarse parcialmente mediante la administración de un agente antiplaquetario. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de diversos trastornos asociados con plaquetas que incluyen: afecciones trombóticas o tromboembólicas; síndromes coronarios agudos (tales como enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable e IM sin onda Q); ictus tromboembólico (tal como el resultante de fibrilación auricular o de trombo mural ventricular (fracción de baja eyección)); trombosis venosa (incluyendo trombosis de vena profunda); trombosis arterial; trombosis cerebral; embolismo pulmonar; embolismo cerebral; embolismo renal, enfermedad arterial oclusiva periférica (por ejemplo enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica en la pierna, prevención de amputación, prevención de morbilidad cardiovascular tal como IM, crisis isquémica transitoria, ictus o muerte súbita isquémica); consecuencias tromboembólicas de cirugía, cardiología o inmovilidad intervencional; consecuencias tromboembólicas de medicación (tal como anticonceptivos orales, sustitución hormonal y heparina); consecuencias trombóticas de enfermedad vascular aterosclerótica y rotura de placas ateroscleróticas que conducen a isquemia tisular; prevención de formación de placas ateroscleróticas; aterosclerosis por trasplante; complicaciones tromboembólicas del embarazo que incluye muerte fetal; consecuencias tromboembólicas de trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden y homocisteinemia); consecuencias protrombóticas y/o complicaciones de cáncer; prevención de trombosis en superficies artificiales (tal como endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vasculares, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.); coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada (CID)); síndromes de coagulación; aterosclerosis por remodelación vascular, restenosis e infección sistémica; prevención de metástasis e implante tumoral; complicaciones diabéticas que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía; inflamación (por ejemplo tromboflebitis); isquemia (tales como las resultantes de oclusión vascular, infarto cerebral, crisis isquémica transitoria, ictus y enfermedades vasculares cerebrales relacionadas); síndrome de Kasabach-Merritt; fibrilación auricular; dilatación ventricular (incluyendo miopatía cardíaca dilatada e insuficiencia cardíaca); restenosis (por ejemplo, después de lesión inducida por inducida endógena o exógenamente); trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes médicos o dispositivos incluyen, pero sin limitación: válvulas protésicas, catéteres permanentes, prótesis endovasculares e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar y hemodiálisis.
- En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, activación plaquetaria y/o agregación plaquetaria). La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento también incluye trastornos cardiovasculares arteriales o venosos o tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.
- Además de actuar como agentes antiplaquetarios, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar utilidad en otras diversas situaciones que incluyen, como inhibidores de la reabsorción ósea tales como los encontrados en diversas afecciones osteoporóticas, como inhibidores de la secreción de insulina en estados de hiperinsulinemia, como agentes vasoconstrictores tales como los usados en casos de choque séptico o hipovolémico, como inhibidores de la relajación del músculo liso, tal como para el tratamiento de incontinencia o en otros casos en los que la inhibición de la transmisión de los nervios simpáticos serían de beneficio terapéutico tal como regeneración nociceptiva y del tejido neuronal. Recientemente se han revisado estas y muchas otras posibles

utilidades de los antagonistas de P2Y₁ (Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9) y se sugieren en su interior.

Los compuestos de la presente invención pueden ser adicionalmente útiles como agentes de diagnóstico y adyuvantes. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser útiles conservando la reactividad de plaquetas que contienen sangre completa fraccionada tal como se requiere para ensayo analítico y biológico o transfusiones. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para conservar la permeabilidad de los vasos sanguíneos en relación con cirugía vascular que incluye injerto de derivación, reconstrucción arterial, aterectomía, injerto vascular y permeabilidad de endoprótesis vascular, implante y trasplante de órganos, tejidos y células. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para conservar la permeabilidad de los vasos sanguíneos en relación con cardiología intervencional o cirugía vascular que incluye injerto de derivación, reconstrucción arterial, aterectomía, injerto vascular y permeabilidad de endoprótesis vascular, implante y trasplante de órganos, tejidos y células.

ENSAYOS CON P2Y₁

A. Ensayo de Unión

Se usó un ensayo de unión a membrana para identificar inhibidores de unión de 2MeS-ADP [³³P] a receptores P2Y₁ humanos clonados. El clon de ADNc para P2Y₁ humano se obtuvo de Incyte Pharmaceuticals y su secuencia se confirmó por técnicas establecidas (para un compendio de técnicas usadas, véase Ausubel, F. y col. Current Protocols in Molecular Biology 1995 John Wiley y Sons, NY, NY). Las secuencias codificantes esenciales se subclonaron en pCDNA 3.1 (Invitrogen) para producir una construcción de expresión de P2Y₁. Después esta construcción se transfirió a la línea celular de riñón embrionario humano HEK-293 y se seleccionaron transfectantes estables en Genetecin® (G418 sulfato; Life Technologies). Se exploraron diversas líneas para determinar la actividad de unión y se seleccionó una (HEK293 n°49) para caracterización adicional. Se prepararon membranas por cultivo de HEK293 n° 49 en discos de 150 mm en DMEM/FBS al 10% en presencia de G418 1mg/ml hasta que las células tuvieron una confluencia del 80-90%. Después las placas se lavaron dos veces con D-PBS frío (4 °C) y las células se recogieron por raspado en D-PBS 10 ml. Las células se sedimentaron por centrifugación (1.000 g, 10 min, 4°C) y el sedimento resultante se resuspendió en tampón de lisis (Tris 10 mM (7,4), MgCl₂ 5 mM, que contenía cóctel inhibidor de proteasa Complete® (Roche Cat n°1873580) como recomienda el fabricante). Después la suspensión se homogeneizó en un homogeneizador Dounce (10-15 golpes; mortero B, en hielo) y el homogeneizado se centrifugó a 1.000 g, 4 °C, 5 min para sedimentar los residuos grandes. El sobrenadante se centrifugó a 150.000 g, 4 °C, durante 1 hora y el sedimento de la membrana resultante se resuspendió en 0,5-1 ml de Tampón B (HEPES 15 mM (7,4), NaCl 145 mM, MgCl₂ 0,1 mM, EDTA 5 mM, KCl 5 mM) y se conservó a -70°C hasta su uso.

Se realizaron reacciones de unión en placas instantáneas WGA (PerkinElmer Life Sciences, Cat n° SMP105A) en un volumen de 200 µl que contenía ~45 fmol del receptor P2Y₁ (5 µg de proteína total), 2MeS-ADP [³³P] 0,5 nM (PerkinElmer; 2.000 Ci/mmol) y diversas concentraciones del compuesto de ensayo (normalmente entre 50 µM y 10pM) en Tampón B que contenía DMSO al 1%. Se dejó que las reacciones continuasen hasta finalizar a temperatura ambiente durante una hora y después se aspiró la solución acuosa. Las placas se sellaron y se determinó el [³³P] residual unido a la placa por recuento de escintilación. Las curvas de respuesta a la dosis (CI₅₀) se ajustaron por regresión no lineal (XLFit, ID Business Solutions Ltd.) y las constantes de unión (K_i) se calcularon usando la relación de Cheng-Prusoff (K_i = CI₅₀/(1+L/K_d)) en la que se determinó que una K_d para 2MeS-ADP con respecto al receptor P2Y₁ era de 1,4 nM.

Se consideró que los compuestos ensayados en el ensayo de unión a P2Y₁ eran activos si mostraban una K_i igual a o menor que 10 µM. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen valores K_i iguales a o menores que 1 µM. Los compuestos más preferidos de la presente invención tienen valores K_i iguales a o menores que 0,1 µM. Los compuestos incluso más preferidos de la presente invención tienen valores K_i iguales a o menores que 0,01 µM. Los compuestos de la presente invención han demostrado valores K_i iguales a o menores que 10 µM en el ensayo de unión a P2Y₁, confirmando por lo tanto que actúan para modular la actividad de P2Y₁.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinados entre sí o con otros agentes antiplaquetarios. Adicionalmente, los presentes compuestos pueden usarse en combinación con uno o más de otros diversos agentes terapéuticos, que incluyen: agentes antiarrítmicos; agentes antihipertensivos; agentes antitrombóticos y/o antitrombolíticos; bloqueadores del canal de calcio (de tipo L y de tipo T); glucósidos cardíacos, diuréticos, antagonistas de receptores de mineralocorticoides; inhibidores de fosfodiesterasa; agentes reductores de colesterol/hipolipemiantes y terapias de perfil lipídico; agentes antidiabéticos; antidepresivos, agentes antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos); agentes antiosteoporosis; terapias de sustitución hormonal; anticonceptivos orales; anticoagulantes; agentes antiobesidad; agentes antiansiedad; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; agentes antiulcerosos y de enfermedades de reflujo gastroesofágico; hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento; miméticos tiroideos (incluyendo antagonistas de receptores tiroideos); agentes antiinfecciosos; agentes antivirales; agentes antibacterianos y agentes antifúngicos.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos para su uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de la Clase I (tales como propafenona); agentes de Clase II (tales como carvedilol y propranolol); agentes de

Clase III (tales como sotalol, defetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de Clase IV (tales como diltiazem y verapamil); desbloqueadores del canal de K^+ tales como inhibidores de I_{ACh} , e inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los descritos en la publicación de solicitud de Estados Unidos US 20030022890).

- Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: bloqueadores alfa adrenérgicos; bloqueadores beta adrenérgicos; bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, tricloremetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrisentan y los compuestos descritos en la patente de Estados Unidos N^{os} 5.612.359 y 6.043.265); antagonistas duales de ET/AII (por ejemplo los compuestos descritos en el documento WO 00/01389) inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopectidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat, gemopatrilat y nitratos).
- Los ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatide, tirofiban, integrelina); otros antagonistas de P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, Prasugrel); antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban); aspirina; e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina.
- Los ejemplos de agentes antitrombóticos y/o antitrombolíticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: activador de plasminógeno tisular (natural o recombinante), tenecteplasa (TNK), y lanoteplasa (nPA); inhibidores del factor VIIa; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor XIa; inhibidores de trombina (tales como hirudina y argatroban); inhibidores de PAI-1 (por ejemplo, inactivadores de inhibidores del activador de plasminógeno tisular); inhibidores de alfa2-antiplasmina; estreptoquinasa, uroquinasa y prouroquinasa y complejo activador del plasminógeno estreptoquinasa anisolado.
- Los ejemplos de bloqueadores del canal de calcio (de tipo L o de tipo T) adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil.
- Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaina.
- Los ejemplos de diuréticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, tricloremetiazida, politiazida, bentiazida, ácido etacrínico tricinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida y espironolactona.
- Los ejemplos de antagonistas de receptores de mineralocorticoides adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplirina.
- Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: inhibidores de PDE III (tal como cilostazol) e inhibidores de PDE V (tal como sildenafil).
- Los ejemplos de agentes reductores de colesterol/hipolipemiantes y terapias de perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. ivastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina o atavastatina o visastatina)); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares (tal como questran); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipooxigenasa; inhibidores de la absorción del colesterol e inhibidores de la proteína colesterol éster transferasa (por ejemplo, CP-529414).
- Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: biguanidas (por ejemplo metformina); inhibidores de glucosidasa (por ejemplo acarbosa); insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina); meglitinidas (por ejemplo repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida); combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiozolidinodionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los descritos en la patente de Estados Unidos n^o 6.548.529, péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4).
- Los ejemplos de agentes antidepresivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen nefazodona y setralina.
- Los ejemplos de agentes antiinflamatorios para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: prednisona; dexametasona; enbrel; inhibidores de proteína tirosina quinasa (PTK); inhibidores de ciclooxigenasa (incluyendo inhibidores de AINE e inhibidores de COX-1 y/o COX-2); aspirina; indometacina;

ibuprofeno; prioxicam; naproxeno; celecoxib y/o rofecoxib.

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

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

Los ejemplos de anticoagulantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen heparinas (por ejemplo heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular tales como enoxaparina y dalteparina).

10 Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat e inhibidores de $\alpha P2$ (tales como los descritos en la patente de Estados Unidos N°: 6.548.529).

Los ejemplos de agentes antiansiedad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina.

15 Los ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epotilonas, cisplatino y carboplatino.

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

20 Los otros agentes terapéuticos diversos descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma y dosificación con el compuesto de fórmula II o en diferentes formas de dosificación, en dosificaciones y regímenes como generalmente se conoce en la técnica o en la PDR

Los compuestos de la presente invención pueden actuar de una manera sinérgica con uno o más de los agentes anteriores para prevenir la reoclusión después de una terapia tromboembólica satisfactoria y/o reducir el tiempo de reperusión. Los compuestos de la presente invención también pueden permitir dosis reducidas del agente trombolítico a usar y por lo tanto minimizar posibles efectos secundarios hemorrágicos.

25 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón o control de calidad, en ensayos o evaluaciones que implican la inhibición del receptor ADP plaquetario. Dichos compuestos pueden suministrarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica el receptor de ADP de plaquetas. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención
30 podría usarse como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida frente a un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría a quien realiza el experimento que el ensayo se realiza correctamente y proporcionaría una base para comparación, especialmente si el compuesto de ensayo es un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para ensayar su eficacia.

35 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican el receptor de ADP de plaquetas. Por ejemplo, la presencia de $P2Y_1$ en una muestra desconocida podría determinarse por adición en la muestra del compuesto en cuestión radiomarcado y la medición del grado de unión al receptor de $P2Y_1$.

40 La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, artículo de fabricación se destina para incluir, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en la que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico (como se ha definido anteriormente).
45 En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico. El artículo de fabricación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo envase, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase. Estar localizado dentro del primer y segundo envase significa que el envase respectivo contiene el artículo en su interior.

50 El primer envase es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este envase puede ser para la fabricación, almacenamiento, transporte y/o venta individual/a granel. El primer envase está destinado para incluir un frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase usado para la fabricación, contención, almacenamiento o distribución de un producto farmacéutico.

El segundo envase es uno que se usa para contener el primer envase y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo envase incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo de cartón o plástico), embalajes, cartones,

bolsas, (por ejemplo bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido a la parte exterior del primer envase mediante cinta adhesiva, pegamento, grapa u otro procedimiento de unión o puede permanecer dentro del segundo envase sin ningún medio físico de unión al primer envase. Como alternativa, el prospecto se localiza fuera del segundo envase. Cuando se localiza fuera del segundo envase, es preferible que el prospecto esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapa u otro procedimiento de unión. Como alternativa, puede estar contiguo a o establecer contacto con la parte exterior del segundo envase sin estar físicamente unido.

El inserto es una etiqueta, identificador, marcador, etc. que indica información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer envase. Normalmente, la información indicada la determinará la agencia reguladora que instruye el área en el cual se comercializa el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos).

Preferentemente, el prospecto indica específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en su interior o en la misma. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con soporte adhesivo, etc.) sobre el que se ha formado la información deseada (por ejemplo impreso o aplicado).

Dosificación y formulación

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluyen formulaciones de liberación prolongada o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tintes, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse por vía intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por los expertos habituales en la técnica en el campo farmacéutico. Pueden administrarse en solitario, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y en la realización práctica farmacéutica convencional.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como, las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, afección médica y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para evitar, hacer frente o detener el avance del trastorno tromboembólico.

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

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

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua y similar. Además, cuando se desee o sea necesario, a la mezcla pueden incorporarse agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de almidón, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas tales como vesículas pequeñas unilaminares, vesículas grandes unilaminares y vesículas multilaminares.

Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxiethylaspartamida-fenol o polietilénóxido-polilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles consiguiendo la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros del ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de hidrogeles de bloque reticulados o anfipáticos.

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

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como, lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similar. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos por compresión. Tanto comprimidos como cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación prolongada para proporcionar una liberación continua de la medicación durante horas. Los comprimidos fabricados por compresión pueden revestirse con azúcares o con películas para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o revestirse con una barrera entérica para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas, para la administración oral, pueden contener colorantes y saporíferos para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral preferentemente contienen una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y si fuera necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, en solitario o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usa ácido cítrico y sus sales y EDTA sódica. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como, cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un libro de texto de referencia convencional en este campo.

Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser aproximadamente de 0,1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente de 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimido, los compuestos de la presente invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, como guía general, una dosis diaria será típicamente de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente de 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, de manera preferente aproximadamente de 0,1 a 1 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente de 1 a 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

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

Cuando dos o más de los agentes terapéuticos secundarios anteriores se administran con el compuesto de la presente invención, generalmente la cantidad de cada componente, en una dosificación diaria y forma de dosificación típicas, puede reducirse con respecto a la dosificación normal del agente cuando se administra en solitario, a la vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

Particularmente, cuando se proporcionan como una sola unidad de dosificación, existe posibilidad de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosificación se formulan de manera que, aunque los principios activos se combinen en una sola unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se

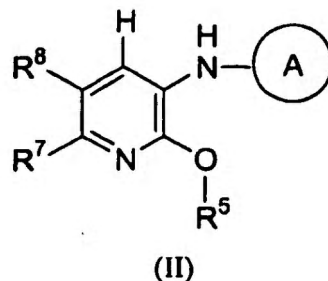
minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un principio activo puede estar revestido con barrera entérica. El revestimiento con barrera entérica de uno los principios activos, permite no sólo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino.

- 5 Uno de los principios activos también puede revestirse con un material que influya sobre la liberación prolongada a través del tracto gastrointestinal y que también sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación prolongada puede adicionalmente revestirse con barrera entérica de manera que la liberación de este componente solamente se produzca en el intestino. Una estrategia adicional implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente se reviste con un polímero de liberación entérica y/o prolongada, y el otro componente también se reviste con un polímero tal como un grado de
- 10 baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados conocidos en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional con respecto a la interacción con el otro componente.

- 15 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto administrados en una sola forma de dosificación como administrados en formas individuales, pero al mismo tiempo mediante la misma manera, serán inmediatamente obvias para los expertos en la materia, una vez provistos con la presente divulgación.

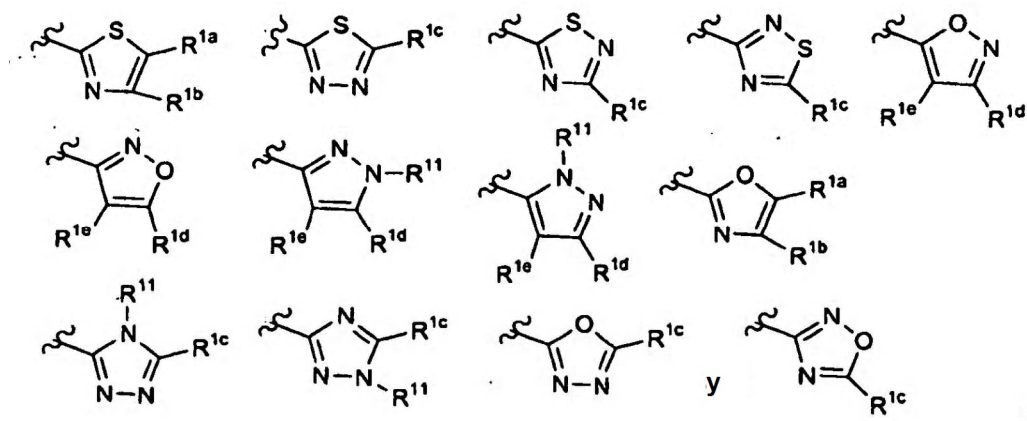
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II):

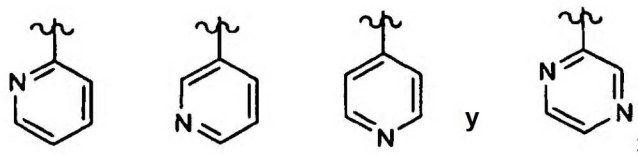


o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

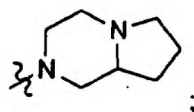
5 el anillo A se selecciona entre:



como alternativa, el anillo A está sustituido con 0-3 R^1 y se selecciona entre:



10 R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , y R^{1e} son, independientemente cada vez que están presentes, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alquenoilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , alquinoilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , Br, CN, CF_3 , $-CF_2CF_3$, $-C(NH_2)=N(OH)$, $C(O)R^c$, $-CH(=NOH)$, $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CON(Me)(CH_2)_2OH$, $-CO$ -morfolin-4-ilo, $-SO_2$ -morfolin-4-ilo, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -adamantilo sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-4 R^b , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-4 R^b , $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotienilo, isoindolinilo, 1,4-diazacicloheptanilo, tetrahydroisoquinolilo y



20 como alternativa, R^{1a} y R^{1b} o R^{1d} y R^{1e} se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-2 carbonilo y 0-1 doble enlace adicional, en el que dicho carbociclo y heterociclo está sustituido con 0-3 R^b ;

como alternativa, dos R¹ se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-2 carbonilo y 0-1 doble enlace adicional, en el que dicho carbociclo y heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

R⁵ es fenilo sustituido con 1-4 R^{5a};

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

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

R⁷ es H, Br, CN, NH₂, NMe₂ o -NH(4-OMe-Ph);

R⁸ es H, Br, CN, NMe₂ o -N(Me)(4-OMe-Ph);

R¹¹ es, independientemente cada vez que está presente, H, -COPh, -COBn, -SO₂Me, -SO₂Ph, -SO₂Bn, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fRⁱ)_rC(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^b, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^b, -CHMe-fenilo sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo e indolilo;

R¹² es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fRⁱ)_rC(O)NR^f, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionado entre pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo; en el que dicho alquilo y fenilo están sustituidos con 0-2 R^g; dicho heterociclo de 5 a 10 miembros está sustituido con 0-2 R^g;

R¹³ es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R¹² y R¹³, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p;

R¹⁴ es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-fenilo carbociclo sustituido con 0-3 R^g, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, H, F, OCF₃, CF₃, -(CR^fRⁱ)_rOR^c, -(CR^fRⁱ)_rSR^c, CN, -(CR^fRⁱ)_rNR¹²R¹³, -(CR^fRⁱ)_rC(O)R^c, -(CR^fRⁱ)_rC(O)OR^c, -(CR^fRⁱ)_rC(O)NR¹²R¹³, -(CR^fRⁱ)_rNR¹⁴C(O)R^d, -(CR^fRⁱ)_rS(O)_pNR¹²R¹³, -(CR^fRⁱ)_rS(O)R^d, -(CR^fRⁱ)_rS(O)₂R^d, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 flúor, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_r-OR^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CR^fRⁱ)_rNR¹²R¹³, -(CH₂)_rC(O)NR¹²R¹³, CN, -OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂, NO₂, -SO₂Me, OBn, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^e; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: tienilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidroisquinolinilo;

R^c es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^e;

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

R^e es, independientemente cada vez que está presente, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR¹²R¹³, -C(O)R^f, -(CH₂)_r-C(O)OR^f, -NR¹⁴C(O)R^f, -(CH₂)_rC(O)NR¹²R¹³, -SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, Si(alquil C₁₋₄)₃, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

como alternativa, dos grupos R^e, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^g;

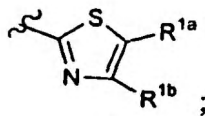
R^f es, independientemente cada vez que está presente, H, F, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

R^g es, independientemente cada vez que está presente, H, =O, OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -NR^fC(O)R^f, -C(O)NR^fR^f, -SO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂-S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆ o alquilo C₂₋₆;

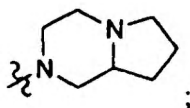
R^i es, independientemente cada vez que está presente, H o alquilo C_{1-6} ;
 n , cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 p , cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2; y
 r , cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4.

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

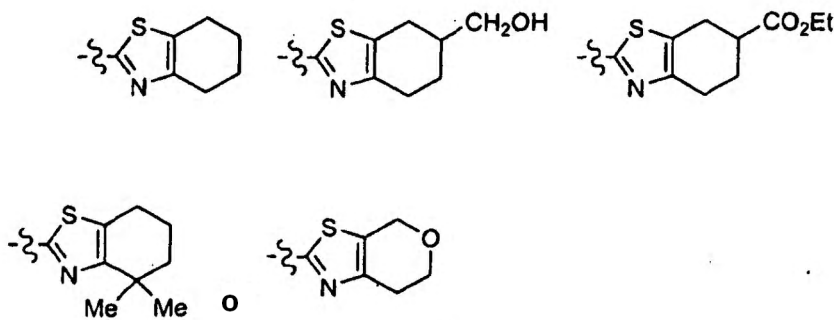
el anillo A es



10 R^{1a} y R^{1b} , independientemente cada vez que están presentes, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , Br, CN, CF_3 , $-CF_2CF_3$, $-C(NH_2)=N(OH)$, $C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CON(Me)(CH_2)_2OH$, $-SO_2$ -morfolin-4-ilo, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-CO$ -(4-morfolinilo), $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b ; $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b ; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: aziridinilo, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidinilo, 1,3-benzodioxolilo, isoindolinilo, 1,4-diazacicloheptanilo, tetrahydroisoquinolinilo, o



15 como alternativa, el anillo A es



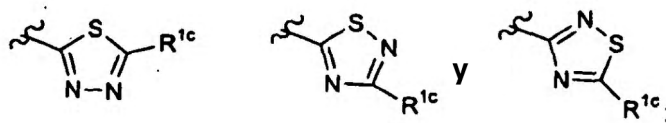
20 R^{11} es H, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 flúor, $-CH_2CH_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CR^fR^f).C(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-6} , ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, $-(CH_2)_2OH$, Bn, $-COPh$, $-COBn$, $-SO_2Me$, $-SO_2Ph$, $-SO_2Bn$, $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^b , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: furanilo, tienilo, tiazolilo y piridilo;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, OH, OMe, $-C(O)OR^c$, $-(CR^fR^f).NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f).C(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 flúor, o $-CO$ (4-morfolinilo);

25 R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} , F, CF_3 , $-OCF_3$, OH, $-CHO_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, OMe, $-CH_2OMe$, $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$, CO_2H , $-CH_2CH_2CO_2H$, CO_2Me , $-CH_2CH_2CO_2Me$, CO_2Et , CN, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NHEt$, $-CH_2NHBn$, NMe_2 , $-CH_2NMe_2$, $-CH_2N(Me)Et$, $-CH_2N(Me)Bn$, $-CH_2CH_2CH_2N(Me)Et$, NO_2 , $-SO_2Me$, OBn, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo o morfolinilmetilo.

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

30 el anillo A se selecciona entre:



35 R^{1c} es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , Br, CF_3 , $C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -adamantilo sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-3 R^b , $-C(Me)_2(CH_2)_r$ -piperazinilo sustituido con 0-3 R^b , $-C(Me)_2(CH_2)_rCO$ -piperazinilo sustituido con 0-3 R^b , $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b ; en el que dicho heterociclo se selecciona entre: azetidinilo, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo,

triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piperdinilo, piperazinilo, benzotienilo, isoindolinilo y tetrahidroisoquinolinilo;

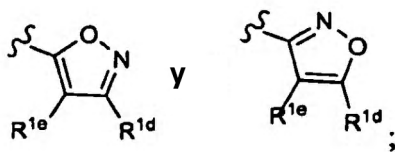
R^a es, independientemente cada vez que está presente, $-(OCH_2)_2OMe$, $-C(O)OR^c$, $-(CR^fR^f)_rNR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 flúor, SPh, fenoxi sustituido con 0-2 R^e o benzoxi sustituido con 0-2 R^e ;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-4} , F, Cl, CF_3 , $-OCF_3$, OH, $-CH_2OH$, CN, $-(CR^fR^f)_rNR^{12}R^{13}$, $-CH_2NMe_2$, NO_2 , $-SO_2Me$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $CH(Ph)_2$, $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-3 R^e , $-(CH_2)_r$ -furilo sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_r$ -tienilo sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_r$ -tiazolilo sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_r$ -imidazolilo sustituido con 0-2 R^e , piperazinilo sustituido con 0-2 R^e o $-(CH_2)_r$ -piridinilo sustituido con 0-2 R^e ; y

R^e es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-6} , F, Cl, CN o Bn.

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

el anillo A se selecciona entre:



R^{1d} y R^{1e} son, independientemente cada vez que están presentes, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$.

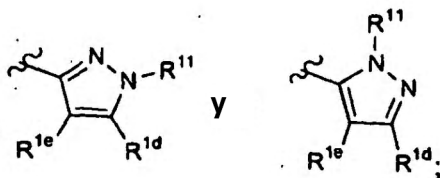
$-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-3 R^b , $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: tienilo, isoxazolilo, benzotienilo y 1,3-benzodioxolilo;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, OMe o $N(Me)Bn$; y

R^b es, independientemente cada vez que está presente, Me, F, Cl, Br, CH_2OH , CF_3 , $-CH_2NMe_2$, $-CH_2N(Me)Bn$, CN, NO_2 , $-SO_2Me$, $2-CH_2NH_2-Ph$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -fenilo, $-(CH_2)_r$ -pirrolidinilo, $-(CH_2)_r$ -tetrazolilo, $-(CH_2)_r$ -piperidinilo, $-(CH_2)_r$ -azepanilo, $-(CH_2)_r$ -morfolinilo, $-(CH_2)_r$ -piperazinilo, $-(CH_2)_r$ -(4-Bn-piperazinilo) o $-(CH_2)_r$ -tetrahidroisoquinolinilo.

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

el anillo A se selecciona entre:



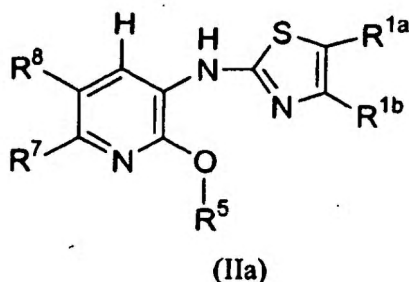
R^{1d} y R^{1e} son, independientemente cada vez que están presentes, CN, $-C(O)OR^c$, $NR^{12}R^{13}$ o $-C(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a o $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b ;

R^{11} es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 flúor, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^a , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} con 0-2 R^b , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b , $-CHMe$ -fenilo sustituido con 0-3 R^b o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-3 R^b , en el que dicho heterociclo se selecciona entre: furanilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo y indolilo;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, OR^c , SR^c , $-C(O)OR^c$, $-(CR^fR^f)_rNR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_rC(O)NR^{12}R^{13}$ o alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 flúor; y

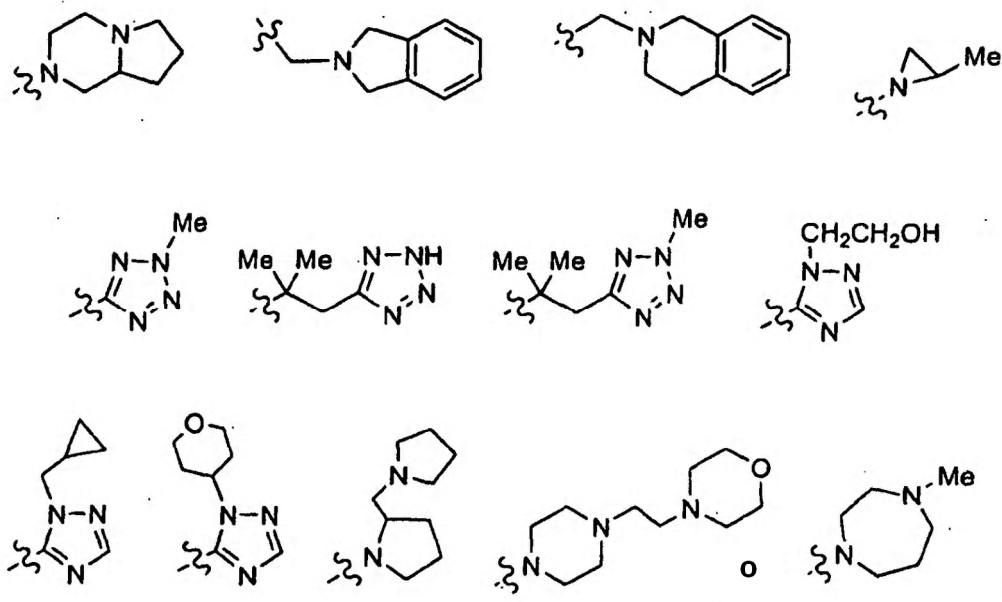
R^b es, independientemente cada vez que está presente, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CF_3 , $-OCF_3$, CN, $-(CR^fR^f)_rNR^{12}R^{13}$, $-CH_2NMe_2$, NO_2 o $-SO_2Me$.

6. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula (IIa):



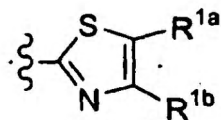
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^{1a} es H, Me, Et, *i*-Pr, neopentilo, vinilo, 1-Me-vinilo, ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, Br, CF_3 , $-C(NH_2)=N(OH)$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OMe$, $COMe$, CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2Et$, CN, $-N(Me)Et$, $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, $-N(Me)CH_2CH_2NMe_2$, $-N(Me)CH_2CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH(t-Bu)$, $-CH_2NH$ -neopentilo, $-CH_2NHBn$, $-CH_2N(Me)Et$, $-CH_2N(Me)Pr$, $-CH_2N(Me)(i-Bu)$, $-CH_2N(Me)(t-Bu)$, $-CH_2N(Me)ciclohexilo$, $-CH_2N(Me)Ph$, $-CH_2N(Me)Bn$, $-CH_2N(i-Pr)Bn$, $-CH_2N(t-Bu)Bn$, $-CH_2N(Me)CH(Me)Ph$, $-CH_2N(Me)(CH_2)_2Ph$, $-CH_2N(Me)(CH_2)_3Ph$, $-CH_2N(Me)(CH_2$ -piridin-3-il), $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONH_2Et$, $-CONHPr$, $-CONH$ -neopentilo, $-CONHPh$, $-CONHBN$, $-CONH(CH_2$ -piridin-2-ilo), $-CONH(CH_2$ -piridin-3-ilo), $-CONH(CH_2CH_2$ -piridin-3-ilo), $-CH_2CONHBn$, $-CON(Me)_2$, $-CON(Me)Et$, $-CON(Me)Pr$, $-CON(Me)(t-Bu)$, $-CON(Me)Bn$, $-CON(Me)(CH_2)_2OH$, $-CON(Me)(CH_2)_2Ph$, $-CON(Me)(CH_2)_3Ph$, $-CON(Me)(CH_2$ -piridin-3-ilo), $-CH_2CON(Me)Et$, $-SO_2$ -morfolin-4-ilo, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHBn$, $-SO_2N(Me)Et$, $-SO_2N(Me)Bn$, $-SO_2N(Bn)_2$, Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-(*i*-Pr)-Ph, 4-(*t*-Bu)-Ph, 2-F-Ph, 3- CF_3 -Ph, 4- CF_3 -Ph, 2-OH-Ph, 3-OH-Ph, 4-OH-Ph, 4- CH_2OH -Ph, 3-($-CH_2CH_2CH_2OH$)-Ph, 4-($-CH_2CH_2CH_2OH$)-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 3- OCF_3 -Ph, 4- OCF_3 -Ph, 2- CH_2OMe -Ph, 3- NMe_2 -Ph, 4- NMe_2 -Ph, 2-($-CH_2NHMe$)-Ph, 3-($-CH_2NHMe$)-Ph, 4-($-CH_2NHMe$)-Ph, 2-($-CH_2NHBn$)-Ph, 3-($-CH_2NHBn$)-Ph, 4-($-CH_2NHBn$)-Ph, 2-($-CH_2NMe_2$)-Ph, 3-($-CH_2NMe_2$)-Ph, 4-($-CH_2NMe_2$)-Ph, 2-($-CH_2N(Me)Bn$)-Ph, 3-($-CH_2N(Me)Bn$)-Ph, 4-($-CH_2N(Me)Bn$)-Ph, 3-($-CH_2CH_2CH_2N(Me)Et$)-Ph, 4-($-CH_2CH_2CH_2N(Me)Et$)-Ph, 3- CO_2H -Ph, 4- CO_2H -Ph, 3- CO_2Me -Ph, 4- CO_2Me -Ph, 3-($-CH_2CH_2CO_2H$)-Ph, 4-($-CH_2CH_2CO_2H$)-Ph, 3-($-CH_2CH_2CO_2Me$)-Ph, 2-CN-Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 4- SO_2Me -Ph, 2-OBn-Ph, 3-OBn-Ph, 4-OBn-Ph, 3-($-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$)-Ph, 4-($-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$)-Ph, 2,4-diF-Ph, 3,5-diF-Ph, 2-F-4-OMe-Ph, 3-F-4-OMe-Ph, 2-($-CH_2NMe_2$)-4-OMe-Ph, 3-($-CH_2NHMe$)-4-OMe-Ph, 2-($-CH_2NHBn$)-4-OMe-Ph, 2-($-CH_2N(Me)Bn$)-4-OMe-Ph, 3,4,5-triOMe-Ph, pirrolidin-1-ilo, 2-(CH_2OMe)-pirrolidin-1-ilo, 3-($N(Me)COMe$)-pirrolidin-1-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 3-Me-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-Me-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-Ph-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-(*i*-Pr)-1,2,4-triazol-3-ilo, piperidin-1-ilo, 4-OH-piperidin-1-ilo, 3-OMe-piperidin-1-ilo, 4- CH_2OH -piperidin-1-ilo, 2-($-CH_2CH_2OH$)-piperidin-1-ilo, 4-($-CH_2CH_2OH$)-piperidin-1-ilo, 2-($-CH_2NMe_2$)-piperidin-1-ilo, 2- CO_2Et -piperidin-1-ilo, 3- CO_2Et -piperidin-1-ilo, 4- CO_2Et -piperidin-1-ilo, 3- $CONH_2$ -piperidin-1-ilo, 4- $CONH_2$ -piperidin-1-ilo, 3- $CON(Et)_2$ -piperidin-1-ilo, $-N(Me)(1-Me$ -piperidin-4-ilo), 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-Me-piperazin-1-ilo, 4-Et-piperazin-1-ilo, 4-(*i*-Pr)-piperazin-1-ilo, 4-($-CH_2CH_2OH$)-piperazin-1-ilo, 4-($-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$)-piperazin-1-ilo, 4-COMe-piperazin-1-ilo, 4- CO_2Et -piperazin-1-ilo, 4-Bn-piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, $-N(Me)(1-Me$ -pirrolidin-3-ilo), $-N(Me)CH_2$ -piridin-3-ilo, $-N(Me)CH_2$ -piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo, $-CH_2$ -morfolin-4-ilo, $-CO$ -morfolin-4-ilo, 2-OMe-pirimidin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo.



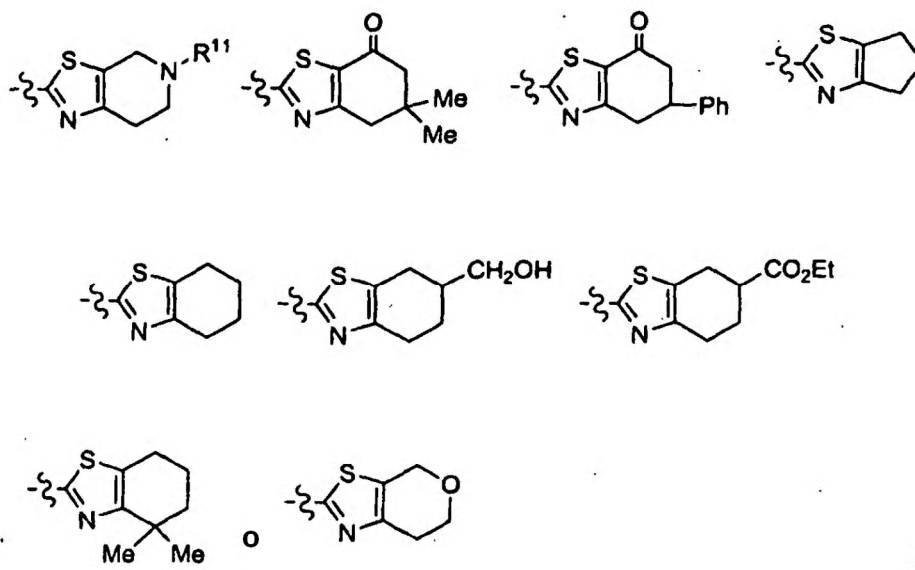
R^{1b} es H, Me, Et, *i*-Pr, *i*-Bu, *t*-Bu, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CH_2OH , $-C(Me)_2CH_2OH$, $-C(Me)_2(CH_2)_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $CH_2O(i-Bu)$, $-CH_2O(CH_2)OMe$, CO_2Et , $-CH_2CO_2(i-Pr)$, $-(CH_2)_2CO_2Me$, $-(CH_2)_2CO_2Et$, $-C(Me)_2CH_2CO$ -morfolin-4-ilo, $-C(Me)_2CO_2H$, $-C(Me)_2CO_2Me$, $-C(Me)_2CH_2CO_2H$, $-C(Me)_2CH_2CO_2Et$, $-C(Me)_2(CH_2)_2CO_2H$, $-C(Me)_2(CH_2)_2CO_2Me$, CN, $-C(Me)_2CH_2CN$, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH(i-Bu)NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-C(Me)_2CH_2N(Me)Et$, $-C(Me)_2(CH_2)_2N(Me)Et$, $-C(Me)_2(CH_2)_2N(Me)(i-Bu)$, $-CH_2OCH_2CH_2NEt_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHPr$, $-CONH(t-Bu)$, $-CONH$ -neopentilo, $-CONHPh$, $-CONHBn$, $-CONMe_2$, $-CON(Me)(t-Bu)$, $-CON(Me)Bn$, $-C(Me)_2CON(Me)Et$, $-C(Me)_2CH_2CONH_2$, $-C(Me)_2CH_2CONHEt$, $-C(Me)_2CH_2CONHBn$, $-C(Me)_2CH_2CON(Me)Et$, $-C(Me)_2CH_2CON(Me)(i-Bu)$, $-C(Me)_2CH_2CON(Me)Bn$, $-CH(i-Bu)NHCO_2(t-Bu)$, Ph, 4-Me-Ph, 3-F-Ph, 2- CH_2OH -Ph, 3- CH_2OH -Ph, 4- CH_2OH -Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 4-

OMe-Ph, 2-(CH₂NHEt)-Ph, 2-(CH₂NHBn)-Ph, 2-(CH₂NMe₂)-Ph, 2-(CH₂N(Me)Et)-Ph, 2-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 3-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 4-(CH₂N(Me)Bn)-Ph, 2-CO₂Et-Ph, 4-CF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-CN-Ph, 2-NO₂-Ph, 3-NO₂-Ph, 4-NO₂-Ph, -C(Me)₂(CH₂)₂(pirrolidin-1-ilo), -CH₂OCH₂(1-Me-piperidin-3-ilo), -CH₂OCH₂(1-Me-piperidin-4-ilo), como alternativa.

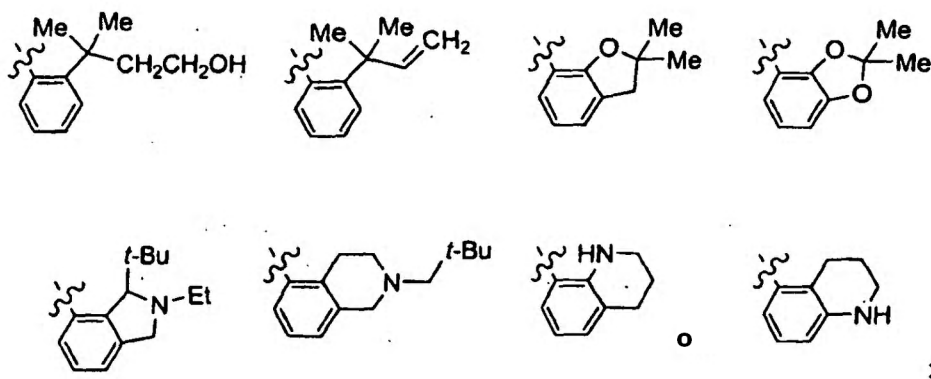


5

es



R⁵ es 2-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-OCF₃-Ph, 2-CO₂Me-Ph,

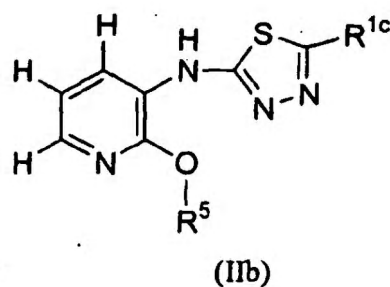


- 10 R⁷ es H, Br, CN, NH₂, NHMe, NMe₂ o -NH(4-OMe-Ph);
 R⁸ es H, Br, CN, NHMe, NMe₂ o -N(Me)(4-OMe-Ph); y
 R¹¹ es H, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, isopentilo, -CH₂CH(Me)Et, -CH₂CH(Et)₂, -CH₂CH₂CMe₃, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, -(CH₂)₂OH, Bn, -COMe, -COPh, -COBn, -SO₂Me, -SO₂Ph, -SO₂Bn, Bn, 2-Me-Bn, 3-Me-Bn, 3-OH-Bn, 4-OH-Bn, 2-OMe-Bn, 3-OMe-Bn, 4-OMe-Bn, 2-F-Bn, 3-OCF₃-Bn, 3-CN-Bn, 4-CN-Bn, fenetilo, 2-furanilmetilo, 3-furanilmetilo, 3-piridilmetilo o 4-piridilmetilo.

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

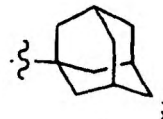
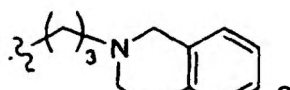
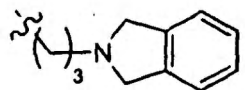
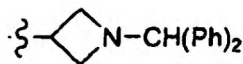
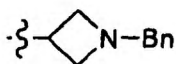
R⁶ es 2-*t*-Bu-Ph;
 R⁷ es H; y
 R⁸ es H.

- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula (IIb):

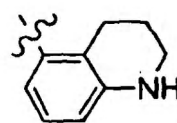
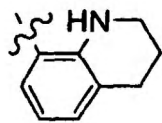


o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

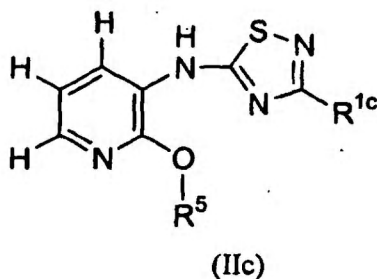
R^{1c} es H, *i*-Pr, *t*-Bu, neopentilo, ciclopropilo, 1-Ph-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-NHBn-ciclohexilo, 4-N(Me)Bn-ciclohexilo, -CH₂OBn, -CH₂O(CH₂)₂OMe, CO₂H, CO₂Et, -C(Me)₂(CH₂)₂CO₂Me, -CH₂N(Me)Bn, -(CH₂)₃N(Me)Bn, -C(Me)₂(CH₂)₃N(Me)Bn, -CON(Me)Bn, -C(Me)₂CH₂CON(Me)Bn, -C(Me)₂(CH₂)₂CON(Me)Bn, Ph, fenetilo, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 3-OH-Ph, 2-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 4-F-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-CF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-CN-Ph, 3-NMe₂-Ph, 4-NMe₂-Ph, 2-CH₂NMe₂-Ph, 3-CH₂NMe₂-Ph, 4-CH₂NMe₂-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-Ph-Ph, 3,5-diCl-Ph, 4-(imidazol-1-il)-Ph, 3-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph, 4-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph, 4-F-Bn, 4-OMe-Bn, 4-NMe₂-Bn, naft-2-ilo, 1-Bn-pirrolidin-3-ilo, tien-2-ilo, -CH₂-tien-2-ilo, 1-Me-pirrol-2-ilo, 2,5-diMe-furan-3-ilo, isoxazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-neohexil-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-ciclohexil)-4-Me-piperidin-4-ilo, 2-Ph-piperidin-4-ilo, 1-Me-2-Ph-piperidin-4-ilo, 1-Bn-piperidin-3-ilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo, 1-Bn-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2-Cl-Bn)-piperidin-4-ilo, 1-(2-Cl-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(3-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(4-CN-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2,4-diF-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2,5-diF-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(2,6-diCl-Bn)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-naft-1-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-furan-3-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-tien-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-tiazol-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-pirid-2-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(CH₂-pirid-3-il)-4-Me-piperidin-4-ilo, 1-(1-Bn-piperidin-4-il)-piperidin-4-ilo, -CH₂-(4-Bn-piperazin-1-ilo), -(CH₂)₃-(4-Bn-piperazin-1-ilo), -C(Me)₂(CH₂)₃-(4-Bn-piperazin-1-ilo), -C(Me)₂(CH₂)₂CO(4-Bn-piperazin-1-ilo),



y
R⁵ es 2-*t*-Bu-Ph, 2-Br-Ph, 2-CO₂Me-Ph, 3-CO₂Et-Ph,

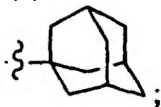


9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula (IIc):



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

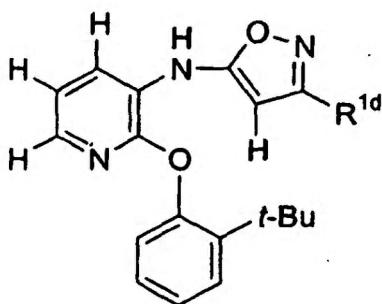
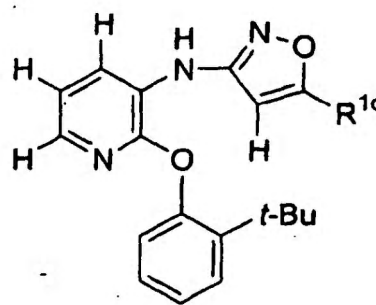
R^{1c} es Me, *i*-Pr, *t*-Bu, ciclopropilo, Br, CF_3 , $-CH_2OPh$, $-CH_2O(4-t-Bu-Ph)$, $-CH_2O(2-Cl-Ph)$, $-CH_2O(4-Cl-Ph)$, $-CH_2SPh$, $-CH_2N(Me)Bn$, Ph, 4-Me-Ph, 4-*t*-Bu-Ph, 3-OH-Ph, 4-OMe-Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 4-Cl-Ph, 3- CF_3 -Ph, 4- CF_3 -Ph, 3- NO_2 -Ph, 4- SO_2Me -Ph, 3-Cl-4-F-Ph, 3,4-diOMe-Ph, 3,5-diOMe-Ph, 3,5-diCl-Ph, 2,6-diCl-Bn, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2,6-diCl-piridin-4-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, pirazin-2-ilo, $-CH_2-1-(1,2,4-triazol-1-ilo)$, 1-Bn-piperidin-4-ilo, $-CH_2$ -piperidin-1-ilo, $-CH_2-4-Bn$ -piperazin-1-ilo, benzo[b]tien-3-ilo o



R^5 es 2-*t*-Bu-Ph, 2-Br-Ph, 2- CO_2Me -Ph, 3- CO_2Et -Ph.



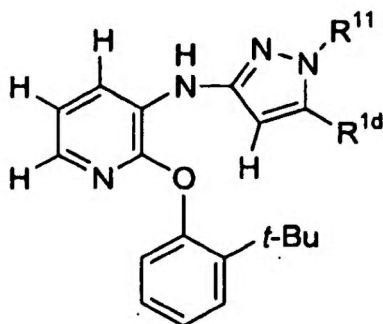
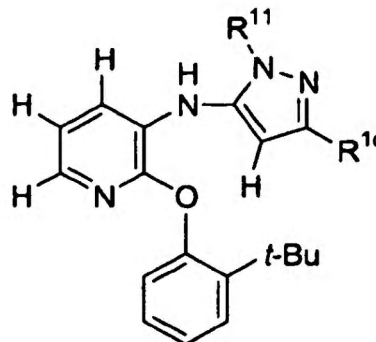
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula (II_{d1}) o fórmula (II_{d2}):

(II_{d1})(II_{d2})

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

R^{1d} es, independientemente cada vez que está presente, $-CH(OMe)_2$, $-CH_2N(Me)Bn$, CO_2Et , $-CON(Me)Bn$, Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 3- CH_2OH -Ph, 3- CH_2NMe_2 -Ph, 4- CF_3 -Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 3- NO_2 -Ph, 4- NO_2 -Ph, 4- SO_2Me -Ph, 4-ciclohexil-Ph, 4-Ph-Ph, 3- $CH_2N(Me)Bn$ -Ph, 3-(CH_2 -piperidin-1-il)-Ph, 3-(CH_2 -morfolin-4-il)-Ph, 3-(CH_2 -piperazin-1-il)-Ph, 3-(CH_2 -(4-Me-piperazin-1-il))-Ph, 2,4-diMe-Ph, 3-Me-4-Cl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 2-F-4-Br-Ph, 3- NO_2 -4-Cl-Ph, 2-F-4-(2- CH_2NMe_2 -Ph)-Ph, 2-F-4-(pirrolidin-1-il)-Ph, 4-(1H-tetrazol-5-il)-Ph, 2-F-4-(piperidin-1-il)-Ph, 2-F-4-(1-azepanil)-Ph, 2-F-4-(4-Bn-piperazin-1-il)-Ph, 2-F-4-Cl-5-Me-Ph, naft-2-ilo, 3-Ph-isoxazol-5-ilo, 3-Ph-5-Me-isoxazol-4-ilo, 5-Ph-tien-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 3-(CH_2 -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-Ph.

11. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula (II_{e1}) o fórmula (II_{e2}):

(II_{e1})(II_{e2})

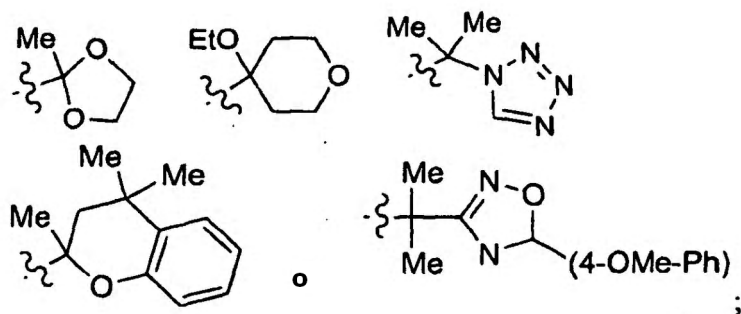
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^{1d} es, independientemente cada vez que está presente, CN, CO₂Et, CONMe₂, Ph, 2-F-Ph, o 4-CF₃-Ph; y
 R^{11} es, independientemente cada vez que está presente, H, Me, *n*-Bu, neohexilo, -CH₂CH=C(Me)₂, -(CH₂)₂OMe,
 -(CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂SEt, -(CH₂)₂S(*i*-Pr), -(CH₂)₃SMe, -(CH₂)₃N(Me)₂, -(CH₂)₂O(CH₂)₂Cl, -(CH₂)₂O(4-Cl-Ph), -CH₂-
 5 ciclopropilo, Ph, Bn, 2-Cl-Bn, 3-Cl-Bn, 2-Br-Bn, 4-Br-Bn, 4-CF₃-Bn, 4-SMe-Bn, 2-F-6-Cl-Bn, 2-Cl-4-F-Bn, 2-F-4-
 Br-Bn, 3,5-diCl-Bn, -CHMe-Ph, fenetilo, 4-Cl-fenetilo, -CH₂-tien-2-ilo, -(CH₂)₂-tien-2-ilo, -(CH₂)₂-tien-3-ilo, -(CH₂)₂-
 (4-Me-tiazol-5-ilo), -CHMe-furan-2-ilo, -(CH₂)₂-piridin-2-ilo, -(CH₂)₂-piridin-4-ilo o -(CH₂)₂-indol-3-ilo.

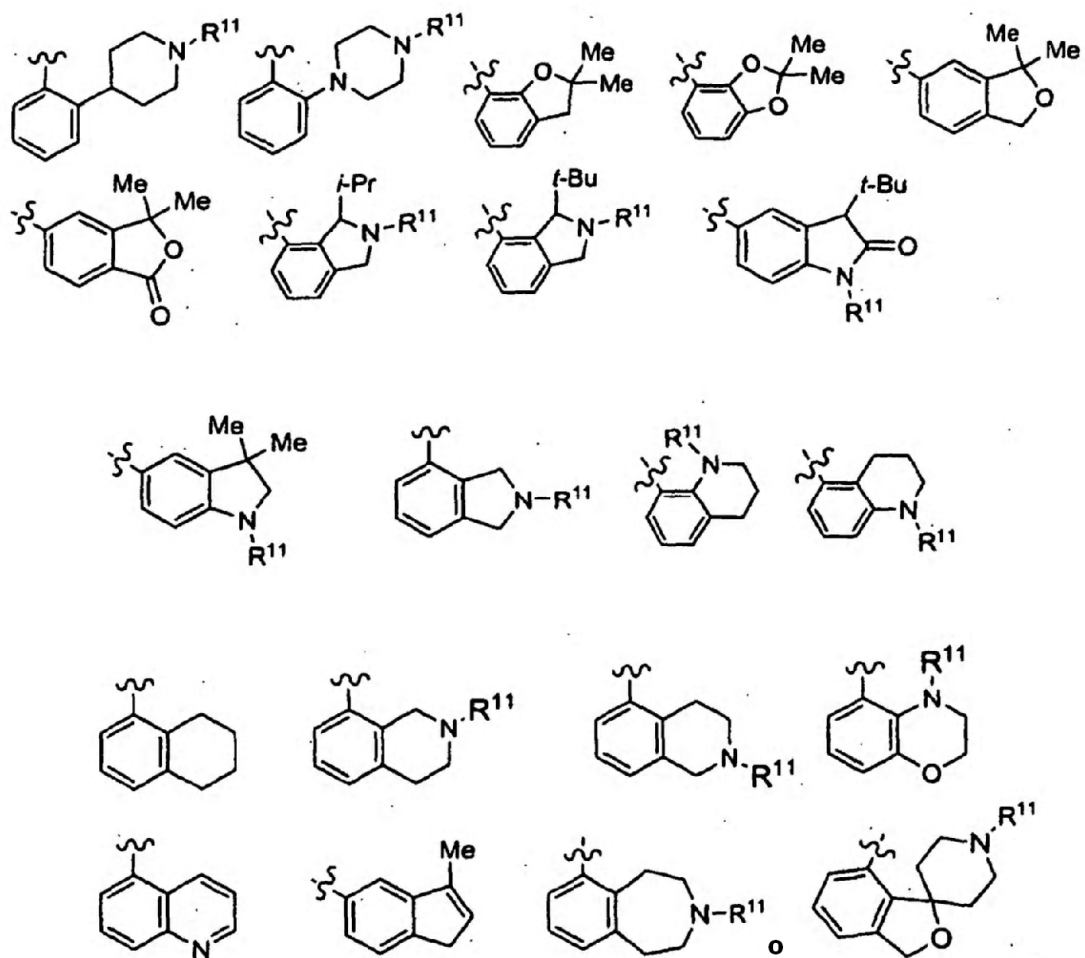
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^5 es un fenilo sustituido con 1-2 R^{5a} ;

R^{5a} es, independientemente cada vez que está presente, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -
 10 OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₂H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, OH, alquilo C₁₋₄, SMe, S(*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -
 C(Me)₂OPr, -C-CHMeO(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂OBu, -C(Me)₂O(CH₂)₂Me, -C(Me)(OMe)CH₂OMe, -
 C(Me)₂O(CH₂)₂N(*i*-Bu)₂(Me)₂O(CH₂)₂S(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(*i*-Bu), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(furan-2-ilmetilo), -
 C(Me)₂O(CH₂)₂S(piridin-2-ilo), -C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(piridin-2-ilo), -C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(*t*-Bu), -
 15 C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(*t*-Bu), -C(Et)₂OH, -C(Pr)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OH, -C(CH₂CH=CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -
 C(Et)₂OEt, -C(Et)₂OPr, COMe, C(OMe)₂, CO₂Me, CO₂Et, -NH(*i*-Bu), -CH=CHCO₂(*t*-Bu), -OCH₂CO₂(*t*-Bu),
 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, Ph, Bn, naftilo, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, *N*-morfolinilo, 1-piperidinilo, -
 SiMe₃.

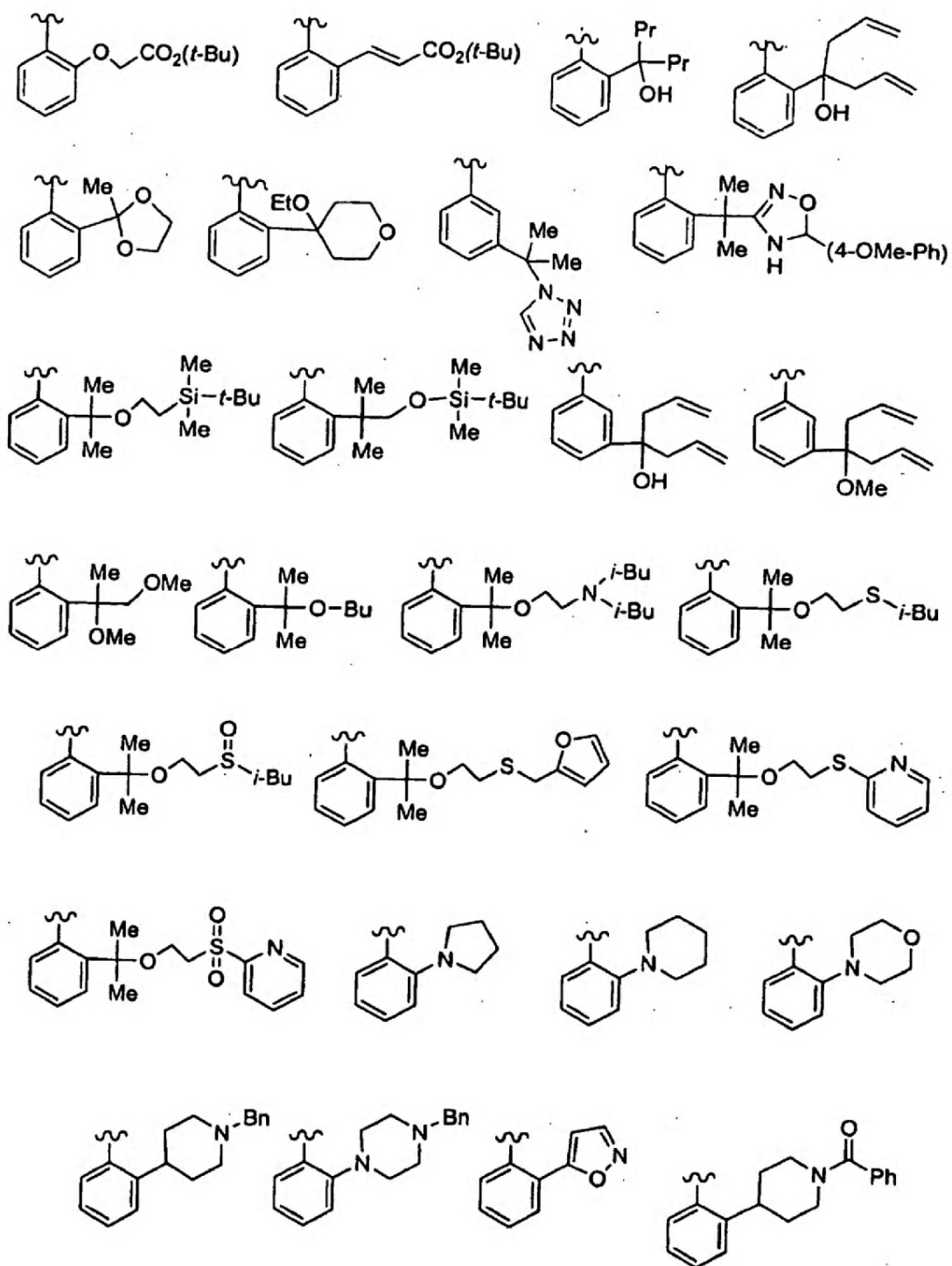


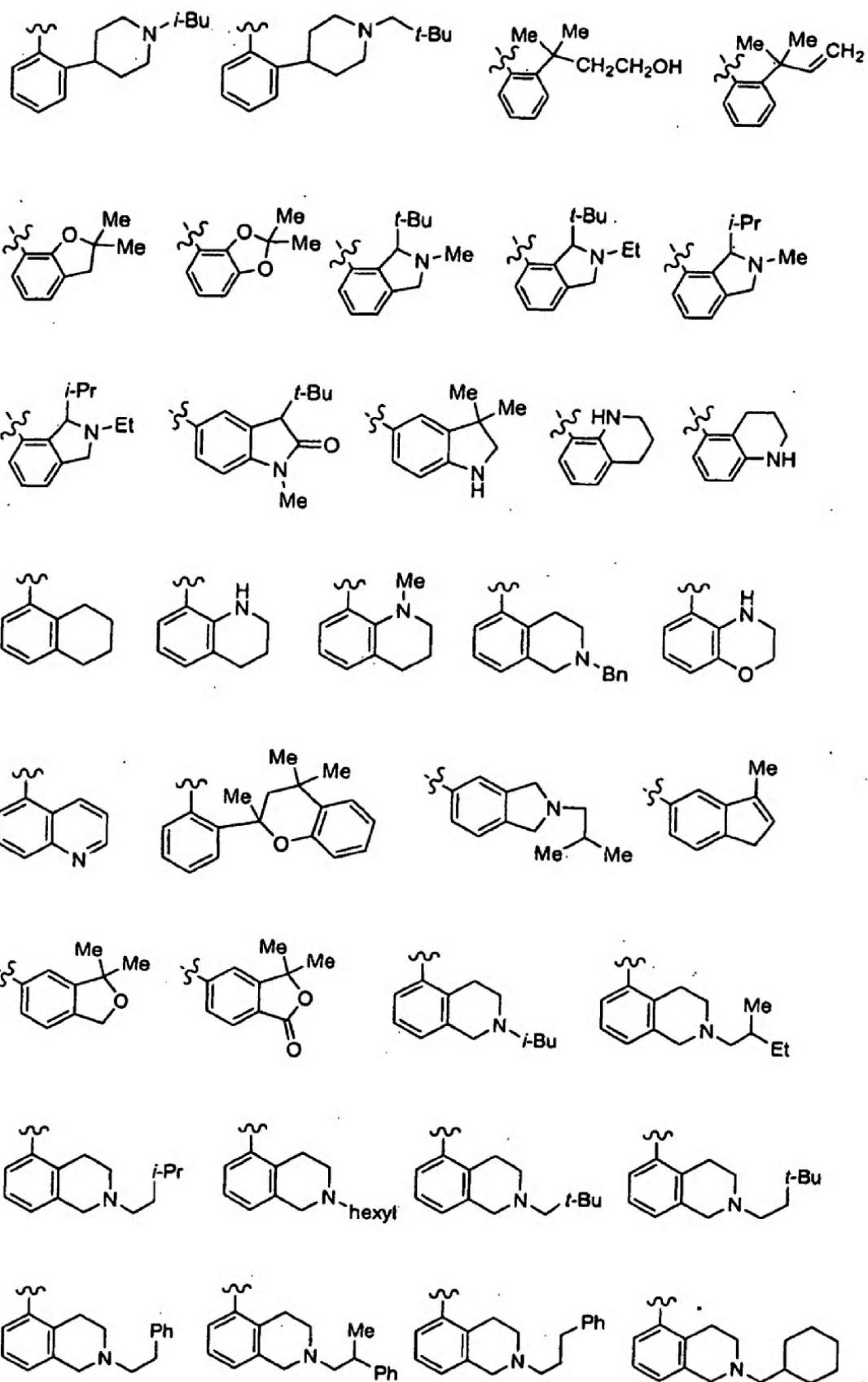
como alternativa, R^5 es:

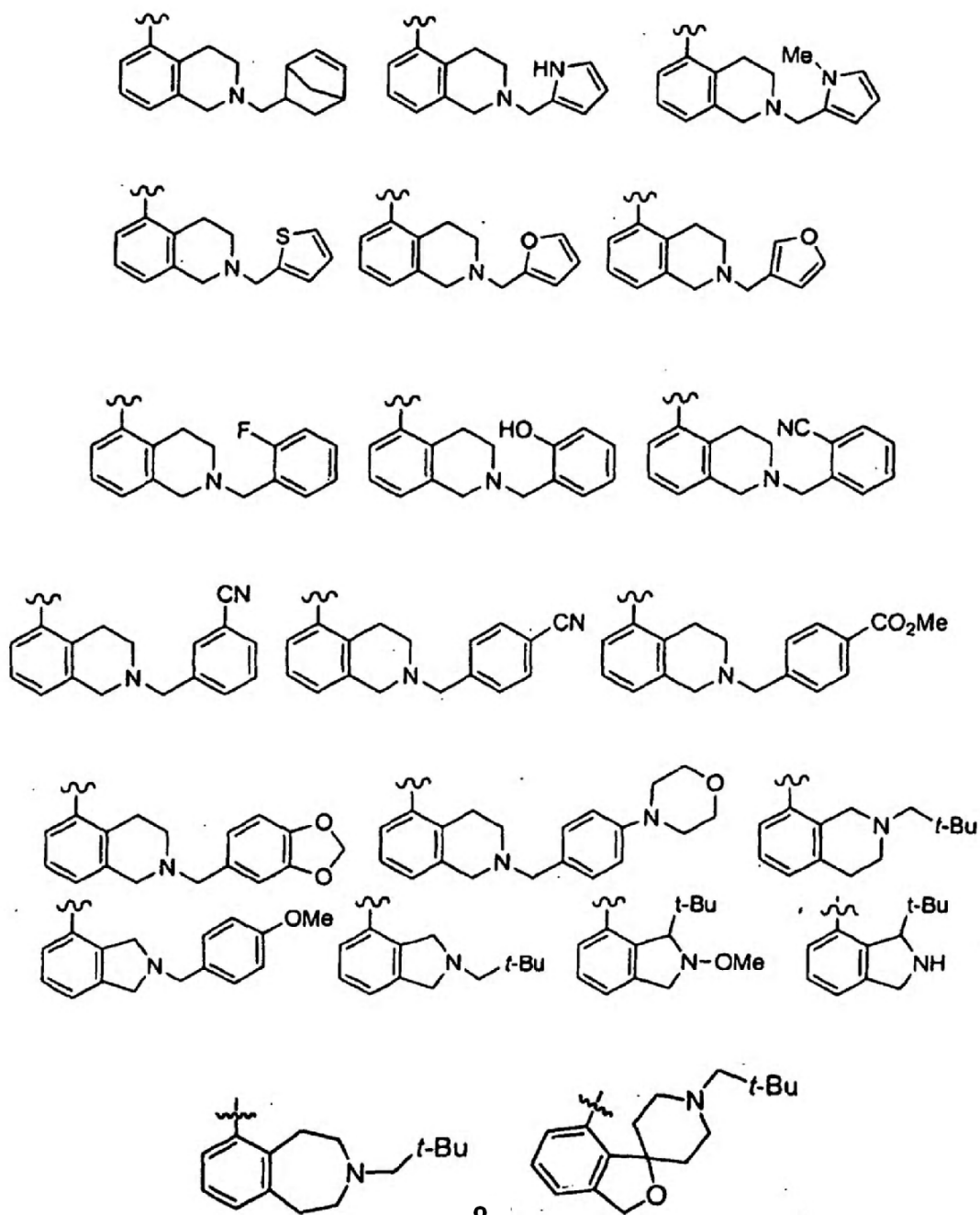


13. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 1, en el que:

R^5 es 2-*i*-Pr-Ph, 2-*t*-Bu-Ph, 2-Br-Ph, 2-OCF₃-Ph, 2-CO₂Me-Ph, 3-CO₂Et-Ph,







14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre los ejemplos ilustrados o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 15. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de un cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en terapia.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

10 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre

- angina de pecho inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, crisis isquémica transitoria, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis de vena profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar, y
- 5 trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.
20. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.
- 10 21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.
- 15 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina de pecho inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, crisis isquémica transitoria, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis de vena profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar, y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.