



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 116**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06774067 .0**

96 Fecha de presentación : **26.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1896466**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54

Título: **Antagonistas heterocíclicos con enlace N del receptor P2Y₁, útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas.**

30

Prioridad: **27.06.2005 US 694596 P**
02.05.2006 US 797064 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2011

73

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

72

Inventor/es: **Qiao, Jennifer X.;**
Wang, Tammy C.;
Sutton, James C. y
Gungor, Timur

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 116 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas heterocíclicos con enlace N del receptor P2Y₁, útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° de Serie 60/694.596, presentada el 27 de junio del 2005 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° de Serie 60/797.064, presentada el 2 de mayo del 2006.

Campo de la invención

10 La presente invención proporciona nuevos heterociclos *N*-arilo o *N*-heteroarilo sustituidos y análogos de los mismos, que son inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ humano. La invención también proporciona diversas composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos pueden usarse en procedimientos para tratar enfermedades sensibles a la modulación de la actividad del receptor P2Y₁.

Antecedentes de la invención

15 Los purinoreceptores se unen a y se activan por una diversidad de purinas tanto ribosiladas (nucleótidos) como 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. Adicionalmente los receptores P2 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 ATP y la familia de receptores P2Y metabotrópicos que son receptores acoplados a proteína G. En seres humanos, generalmente se considera que la familia de receptores P2Y consiste en siete miembros vagamente relacionados; P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂, y P2Y₁₃ (Boeynaems, J. M. y col. Drug Development Research 2001, 52, 187-9). Además, algunos han considerado un octavo receptor, P2Y₁₄, como un miembro de esta clase si bien no responde a nucleótidos ribosilados y se activa por UDP-glucosa (Abbracchio, M. P. y col. Trends Pharmacol. Sci. 2003, 24, 52-5).

25 Diversos estudios han sugerido que moduladores de miembros específicos de la familia de receptores P2Y podrían tener posibilidades terapéuticas para el tratamiento de una diversidad de trastornos (para una revisión véase Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9), que incluyen diabetes, cáncer, fibrosis cística y el tratamiento de lesión por reperfusión isquémica (Abbracchio M. P. y Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-475). Los receptores P2Y₁, escasamente ubicuos entre órganos humanos (Janssens, R. y col. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996, 221, 588-593) se han identificado en microglia (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 microglia y/o los astrocitos mediante receptores P2Y y conduce directamente a la liberación de mediadores inflamatorios. Se piensa que la microglia y los astrocitos desempeñan una función en el progreso de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos inflamatorios del SNC tales como ictus y esclerosis múltiple.

35 Dos miembros de la familia P2Y, P2Y₁ y P2Y₁₂, son de particular interés ya que actualmente han demostrado que actúan como importantes receptores para el ADP en plaquetas (Jin, J. y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 8070-4). El ADP es un activador clave de plaquetas y se sabe que la activación de plaquetas desempeña una función importante en la formación de trombos en condiciones de elevada cizalla tales como las observadas en la circulación arterial. Además, datos más recientes han sugerido que la activación plaquetaria también puede desempeñar una función en la mediación de la formación de trombos en condiciones de menor cizalla tales como las encontradas en la circulación venosa. El ADP activa plaquetas mediante interacción simultánea con P2Y₁ y P2Y₁₂ para producir dos señales intracelulares individuales que son sinérgicas entre sí para producir la activación plaquetaria completa (Jin, J. y col. J. Biol. Chem. 1998, 273, 2030-4). La primera señal surge de la activación, conducida por el ADP, del receptor P2Y₁ y puede rastrearse más fácilmente midiendo el aumento transitorio del Ca²⁺ libre intracelular. Esta señal parece mediar la reacción de cambio de forma inicial e iniciar el proceso de activación plaquetaria. La segunda señal parece derivar de la activación del ADP del receptor P2Y₁₂ y sirve para consolidar el proceso y producir un agregado irreversible de plaquetas. Usando tres inhibidores, estructuralmente relacionados aunque distintos, de P2Y₁ (A3P5P, A3P5PS y A2P5P), Daniel, J. L. y col. (J. Biol. Chem. 1998, 273, 2024-9), Savi, P. y col. (FEBS Letters 1998, 422, 291-5) y Hechler, B. y col. (Br. J. Haematol. 1998, 103, 858-66) fueron los primeros en publicar la observación de que la inhibición de la actividad de P2Y₁ en solitario podría bloquear la agregación conducida por ADP independientemente del receptor P2Y₁₂. Aunque la inhibición de la reactividad plaquetaria a menudo se piensa que es una prueba firme de una actividad antitrombótica, estos antagonistas carecen de las propiedades farmacológicas necesarias para estudios *in vivo*. La primera demostración directa de que la inhibición de la actividad de P2Y₁ podría conducir a un efecto anti-trombótico *in vivo* la describieron Leon, C. y col. Circulation 2001, 103, 718-23, en un modelo de tromboembolismo inducido por tromboplastina usando tanto un ratón nuligénico P2Y₁ como el antagonista de P2Y₁, MRS-2179 (Baurand, A. y Gachet, C. Cardiovascular Drug Reviews 2003, 21, 67-76). Posteriormente estos resultados se ampliaron para incorporar la inhibición de trombosis tanto venosa como arterial en la rata (Lenain, N. y col. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9) y la confirmación del fenotipo del ratón nuligénico

5 P2Y₁ en un segundo laboratorio usando un animal derivado independientemente (Fabre, J-E. y col. Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202). Estos estudios destacaron la necesidad de antagonistas, más potentes y selectivos, de P2Y₁ y recientemente, usando el antagonista de P2Y₁, MRS-2500 (Hechler, B. y col. J. Pharmacol Exp. Ther. 2006, 316, 556-563) prosperaron demostrando una fuerte actividad antitrombótica para un antagonista selectivo de P2Y₁ en ratón. Considerados en su conjunto, estos datos sugieren que el descubrimiento de nuevos antagonistas de P2Y₁ con características farmacéuticas mejoradas, podrían tener utilidad significativa en el tratamiento de una diversidad de trastornos trombóticos o tromboembólicos (véase Gachet, C. y col. Blood Cell, Molecules and Disease 2006, 36, 223-227 para una revisión reciente). En el documento WO 98/018430, se desvelan antagonistas selectivos de P2Y₁, derivados de ATP y UDP y compuestos que inhiben al receptor de plaquetas de ADP se conocen a partir del documento US 2002/007486.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos heterociclos sustituidos con N-arilo o N-heteroarilo, que son útiles como inhibidores selectivos del receptor P2Y₁, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Además, en el presente documento se divulgan procedimientos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

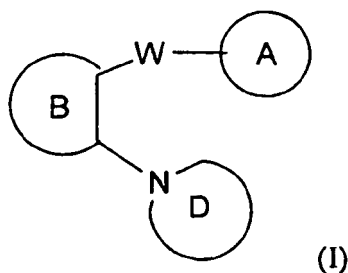
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos trombóticos o tromboembólicos u otros trastornos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma amplia según la divulgación que se indica a continuación.

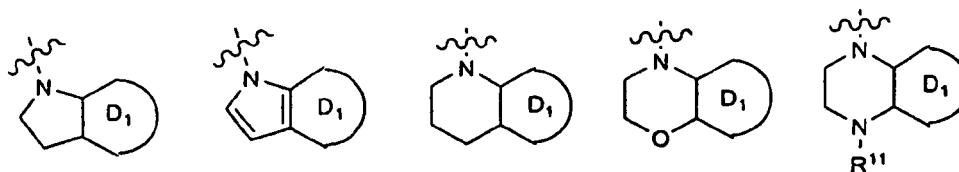
Descripción detallada de las realizaciones preferidas

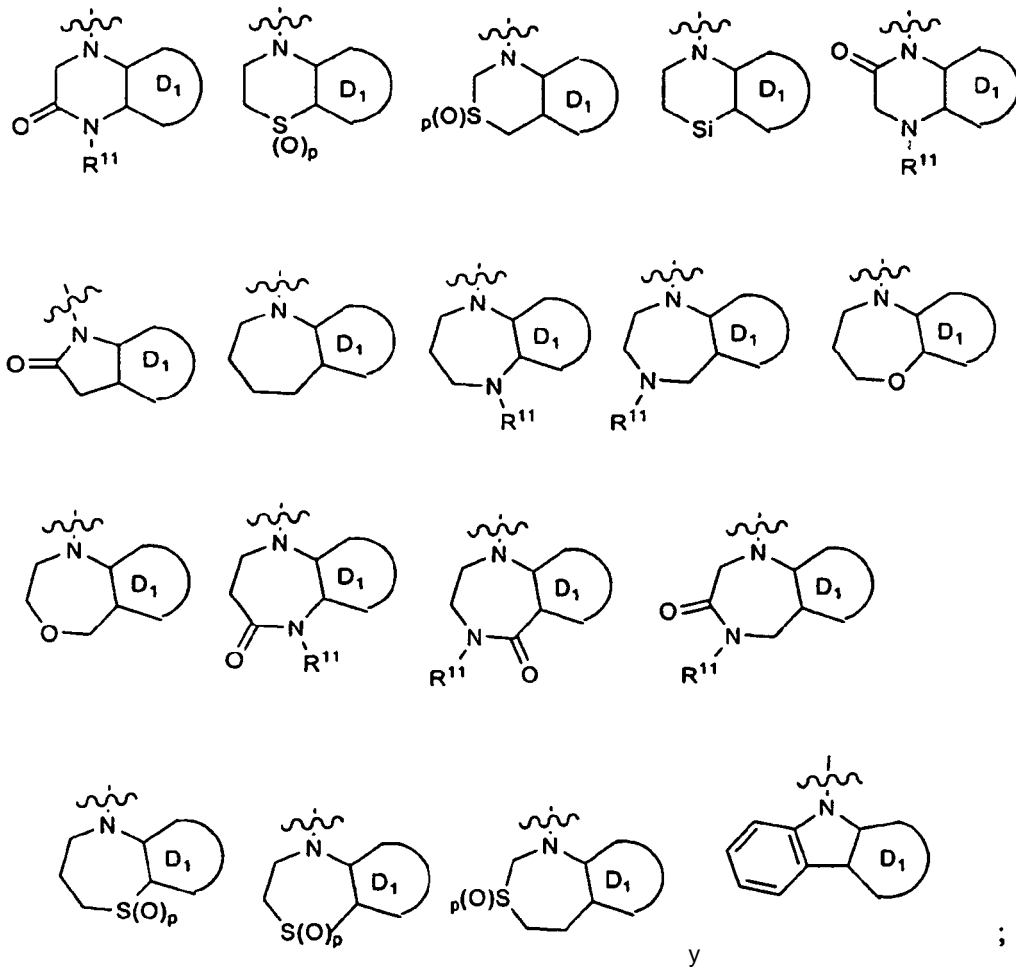
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



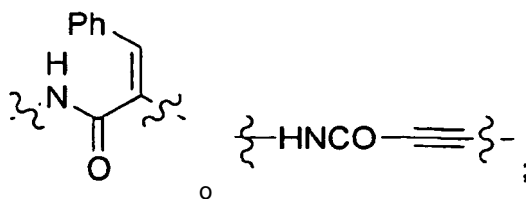
30 o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el anillo A es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R¹, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R¹; el anillo B es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-4 R⁷, o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, N→O, S(O)_p y O, en la que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R⁷; el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:





5 en las que D₁ es un carbociclo de 5 a 7 miembros o un heterociclo de 5-6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, y 0-2 grupos carbonilo y 0-3 dobles enlaces; W es NR¹⁸, O, S, -NHCOCH=CH-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂NH-, -NHSO₂CH₂-, -NHSO₂CH=CH-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



10 R¹ es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -
 C(O)NR¹⁴, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_rNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rC(O)R^c, -(CR^fR^f)_rCO₂R^c, -(CR^fR^f)_rC(O)NR¹²R¹³, -
 C(O)NR¹⁴(CR^fR^f)_tN¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rOC(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)R^d, -
 (CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)ORⁿ, -NR¹⁴(CR^fR^f)_nC(O)R^d, -NR¹⁴CO(CR^fR^f)_nOR^c, -(CH₂)_rCR¹³(=NOR^c), -(CH₂)_r-C(NH₂)(=NOR^c), -
 S(O)_pNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴S(O)_pNR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴S(O)_pR^d, -S(O)₂CF₃, -S(O)_rR^d, -S(O)₂R^d, -OP(O)
 15 (OEt)₂, -O(CH₂)₂OP(O)(OEt)₂, -N(alquilo C₁₋₄)₃⁺Cl⁻, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con
 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido
 con 0-5 R^b, o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

20 como alternativa, dos R¹ 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 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3
 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, y 0-2 grupos carbonilo, en los que dicho carbociclo o
 heterociclo está sustituido con 0-4 R^b;

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, I, $-(CR^iR^j)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-(CR^fR^g)_r-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CR^fR^g)_r-C(O)OR^c$, $-(CR^fR^g)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^g)_r-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $Si(Me)_3$, $Si(\text{alquilo } C_{1-4})_3$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquil $C_1-C_4-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-O-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-C(O)NH-$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-1 R^a , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-1 R^a , alquino C_{2-8} sustituido con 0-1 R^a , $-(CR^fR^g)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^e , o $-(CR^fR^g)_r$ -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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ;

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

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

R^7 es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , OR^c , SR^c , CN, NO_2 , $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)PNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^g)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^b , o $-(CR^fR^g)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b} , O y $S(O)_p$, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b ;

como alternativa, dos R^7 en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N, NR^{7b} y $S(O)_p$, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^7c ;

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

R^{7c} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , OR^c , SR^c , CN, NO_2 , $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^d$, $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, alquilo C_{1-4} , fenilo sustituido con 0-3 R^b o bencilo sustituido con 0-3 R^b ;

R^{11} es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 flúor, $-(CR^fR^g)_rC(O)NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-1 R^a , alquino C_{2-4} sustituido con 0-1 R^a , $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ (arilo C_{6-10}), $-C(O)(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (arilo C_{6-10}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)O(CH_2)_2-4$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-8}), $-C(O)NH(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)NH(CH_2)_n$ (arilo C_{6-10}), $-C(O)NH(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(O)_2(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-S(O)_2(CH_2)_n$ (arilo C_{6-10}), $-S(O)_2(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(CR^fR^g)_r$ -carbociclo C_{3-10} o $-(CR^fR^g)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros; en las que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b , y dicho heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$;

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

R^{13} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo; como alternativa, R^{12} y R^{13} , cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$;

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

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

R¹⁶ es, independientemente en cada aparición, H, F, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^b;

R¹⁷ es, independientemente en cada aparición, H, OH, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

5 como alternativa, R¹⁶ y R¹⁷ en el mismo átomo de carbono se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

10 como alternativa, dos grupos R¹⁶ en los átomos adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;

15 R¹⁸ es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂NR¹²R¹³, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^b, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, y sustituido con 0-3 R^b;

20 R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, 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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

25 R^b es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_rOR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CR^fR^f)_rNR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

30 R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^fR^f)_r-arilo C₆₋₁₀ 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^f, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

35 R^e es, independientemente en cada aparición, H, =O, -(CH₂)_rOR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR¹²R¹³, -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-fenil, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-OR^h, -(CF₂)_rCF₃, Si(Me)₃, Si(Me)₂(t-Bu), Si(alquilo C₁₋₄)₃, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquino 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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

45 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 las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^g;

R^f es, independientemente en cada aparición, H, F, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

R^g es, independientemente en cada aparición, 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, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆;

50 R^h es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g, o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

Rⁱ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados

entre N, NR^f, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

5 s, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3; y

t, en cada aparición, se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

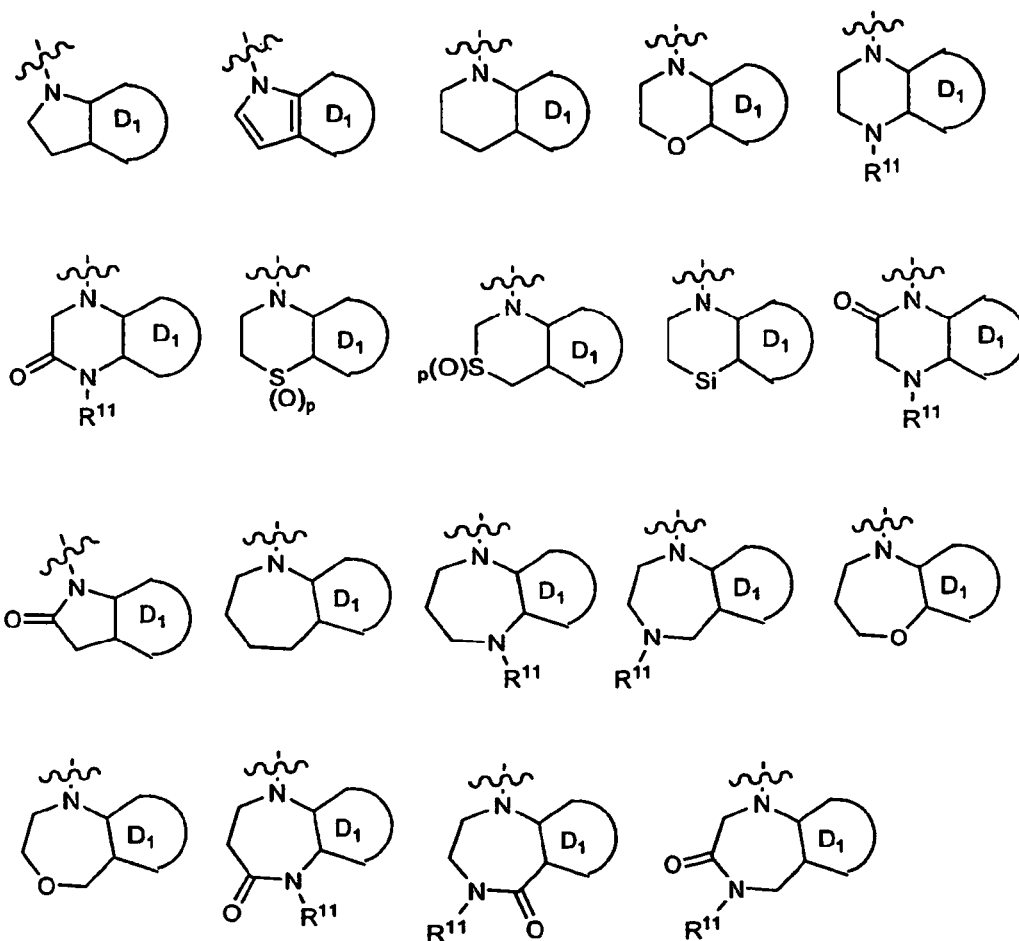
con la condición de que:

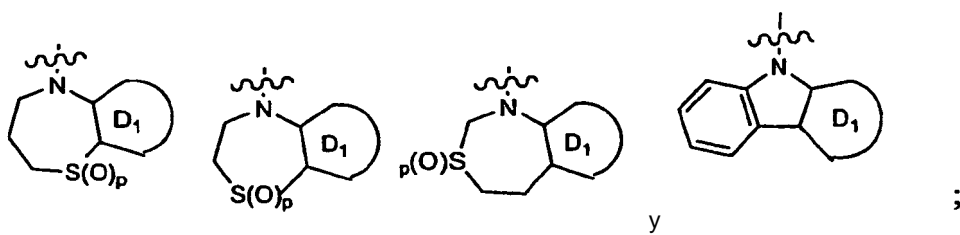
(i) cuando W sea -NHSO₂-, el anillo B es quinoxalinileno y el anillo D es 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, entonces el anillo A es distinto de fenilo o fenilo sustituido; o

10 (ii) el compuesto es distinto de 2-(2,3-dihidro-7-metilciclopent[b]indol-4(1H)-il)-N,N-difenilbenzenamida.

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

15 el anillo B es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-4 R⁷ o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, S(O)_p y O, en la que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R⁷; W es NR¹⁸, O, S, -NHCOCH=CH-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, o -NHSO₂CH=CH-; y el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:

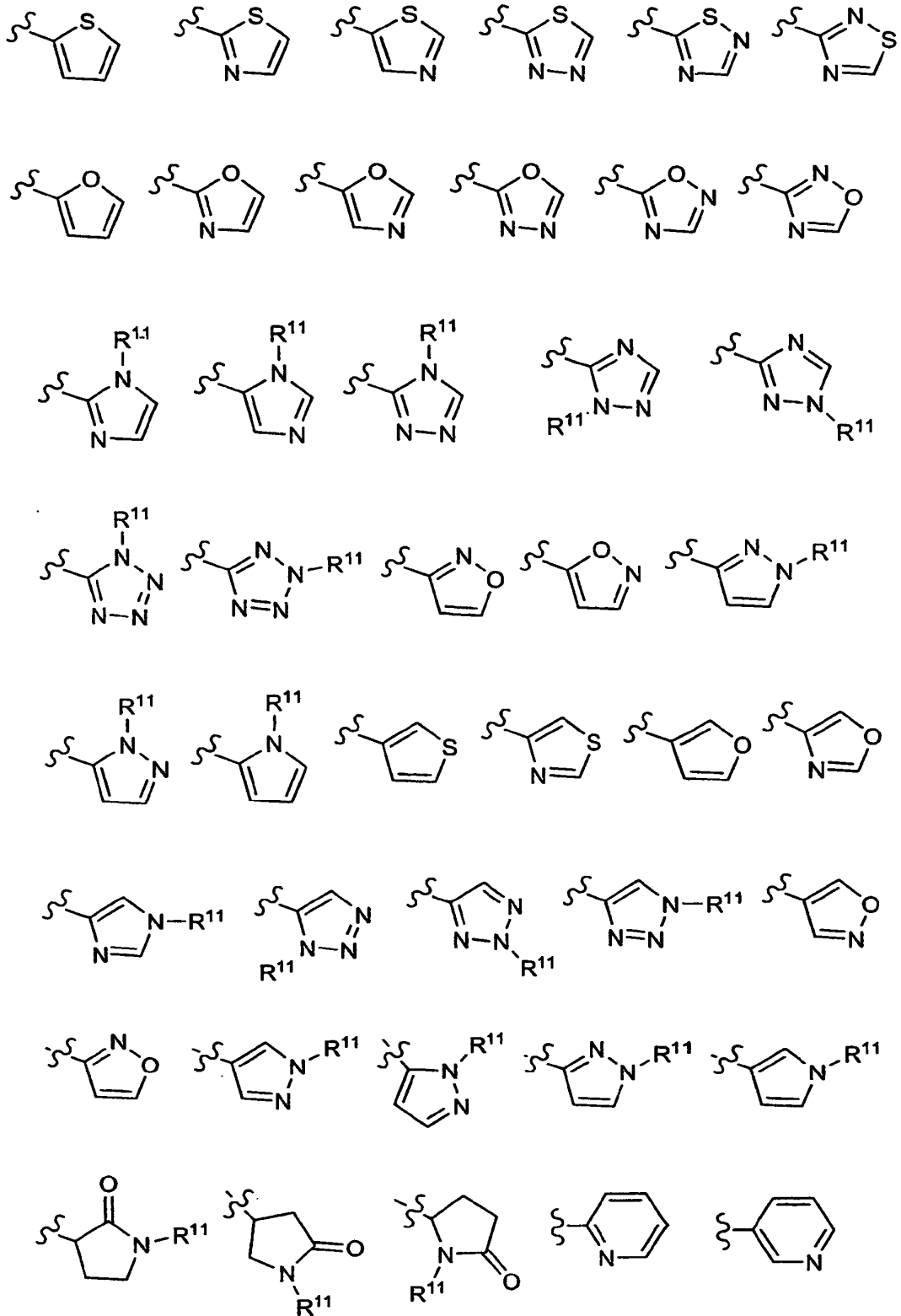


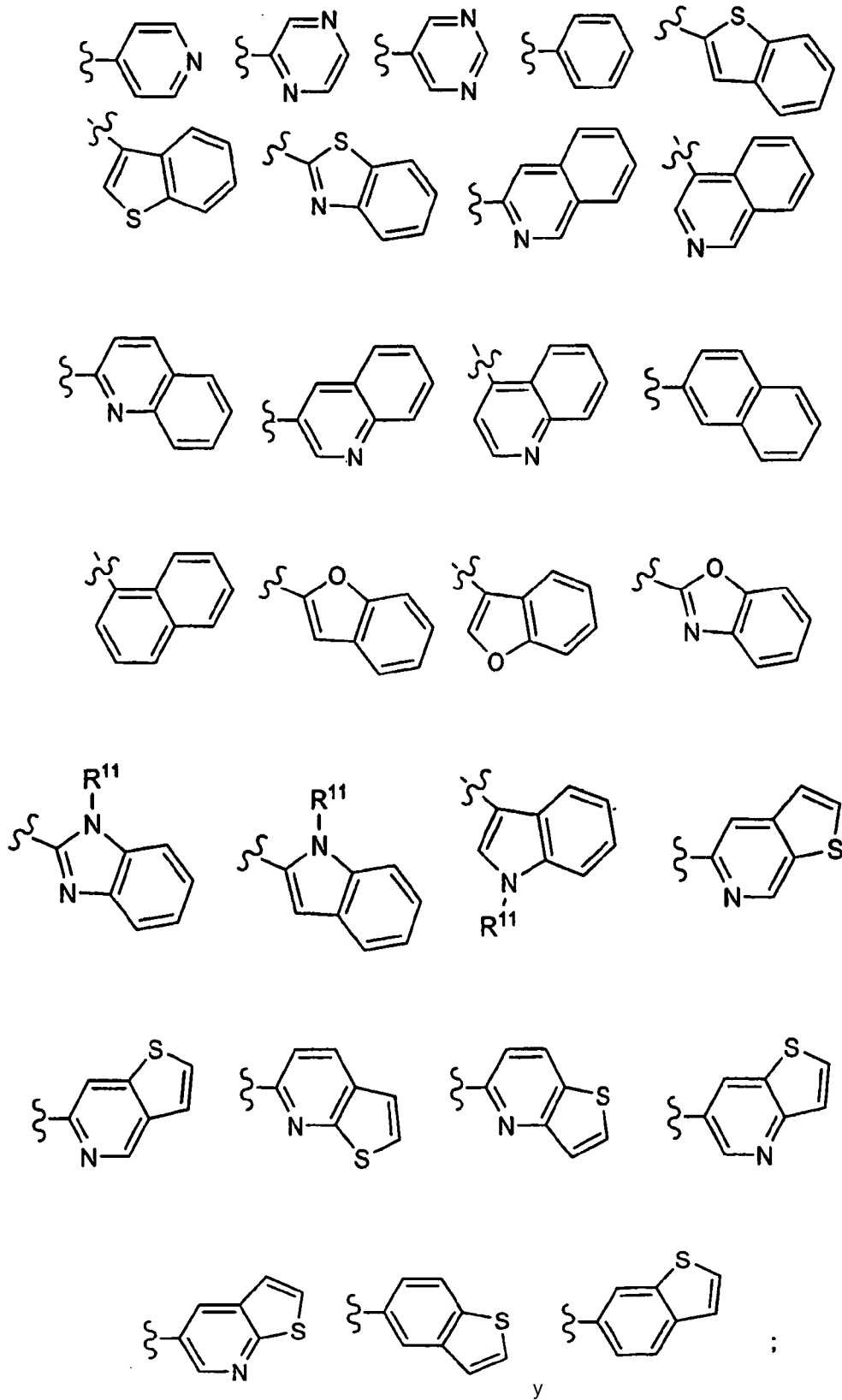


en las que D_1 se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

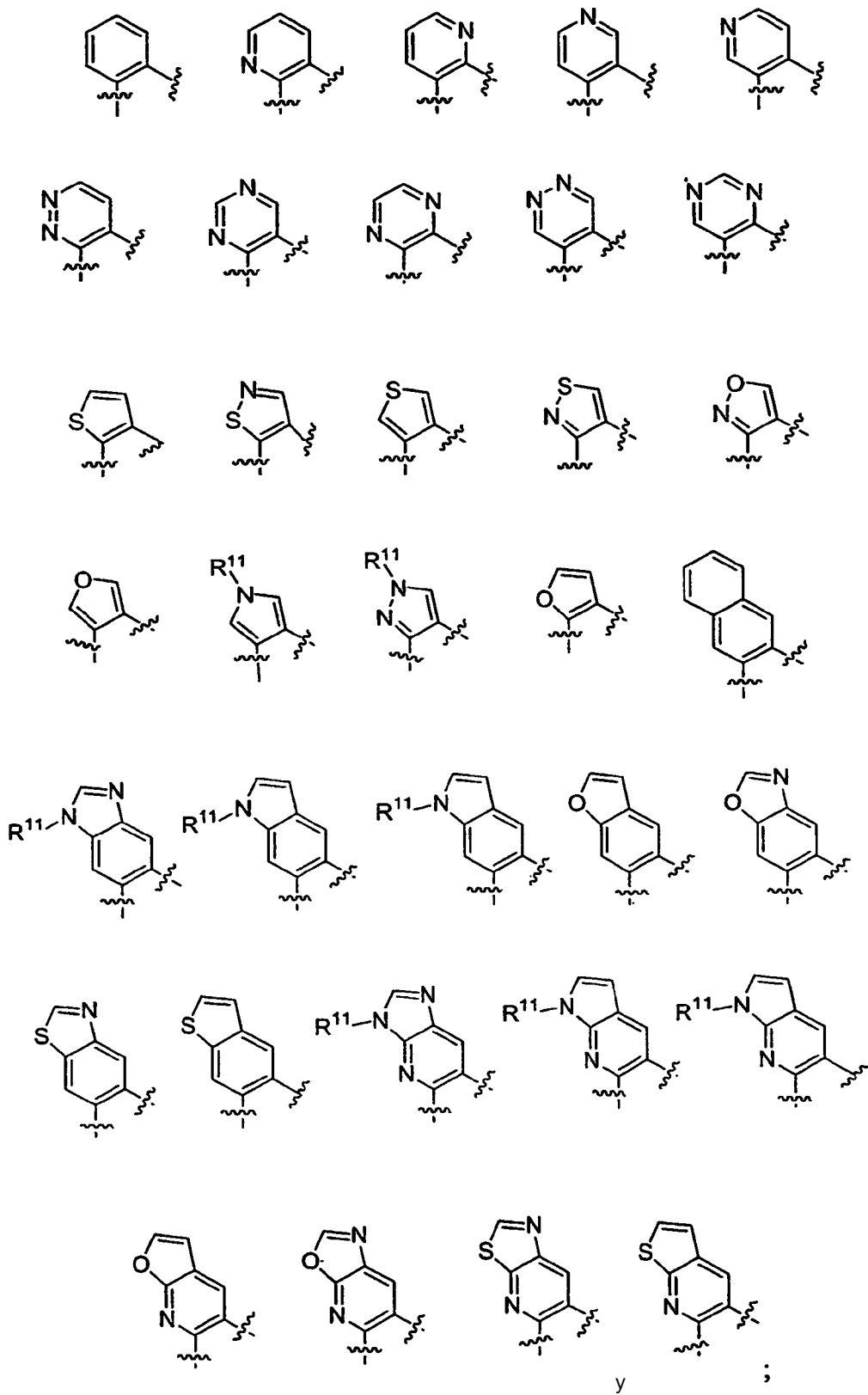
5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del ámbito del primer aspecto, en la que:

el anillo A está sustituido con 0-5 R^1 y se selecciona entre:



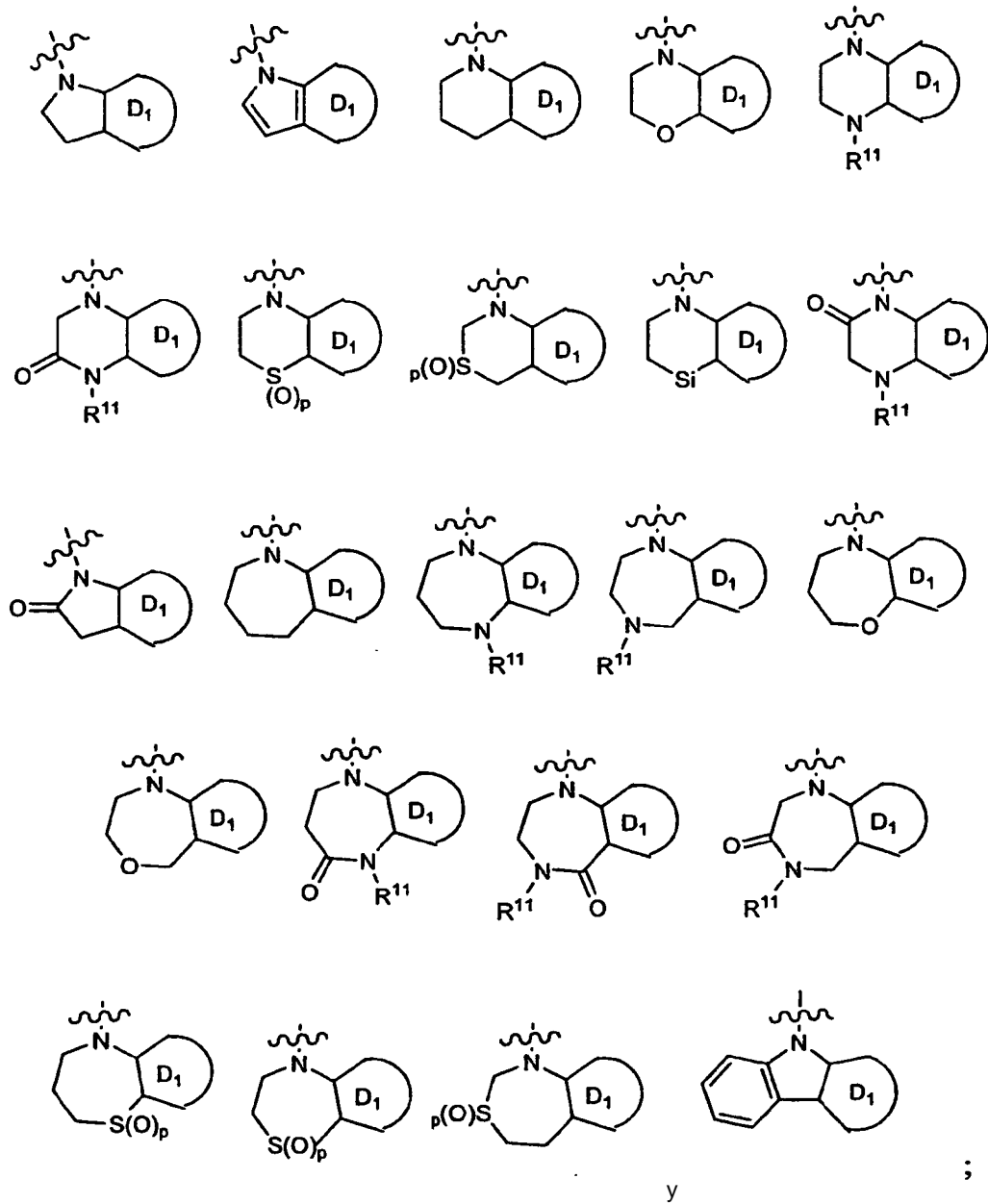


el anillo B está sustituido con 0-3 R⁷ y se selecciona entre:



y

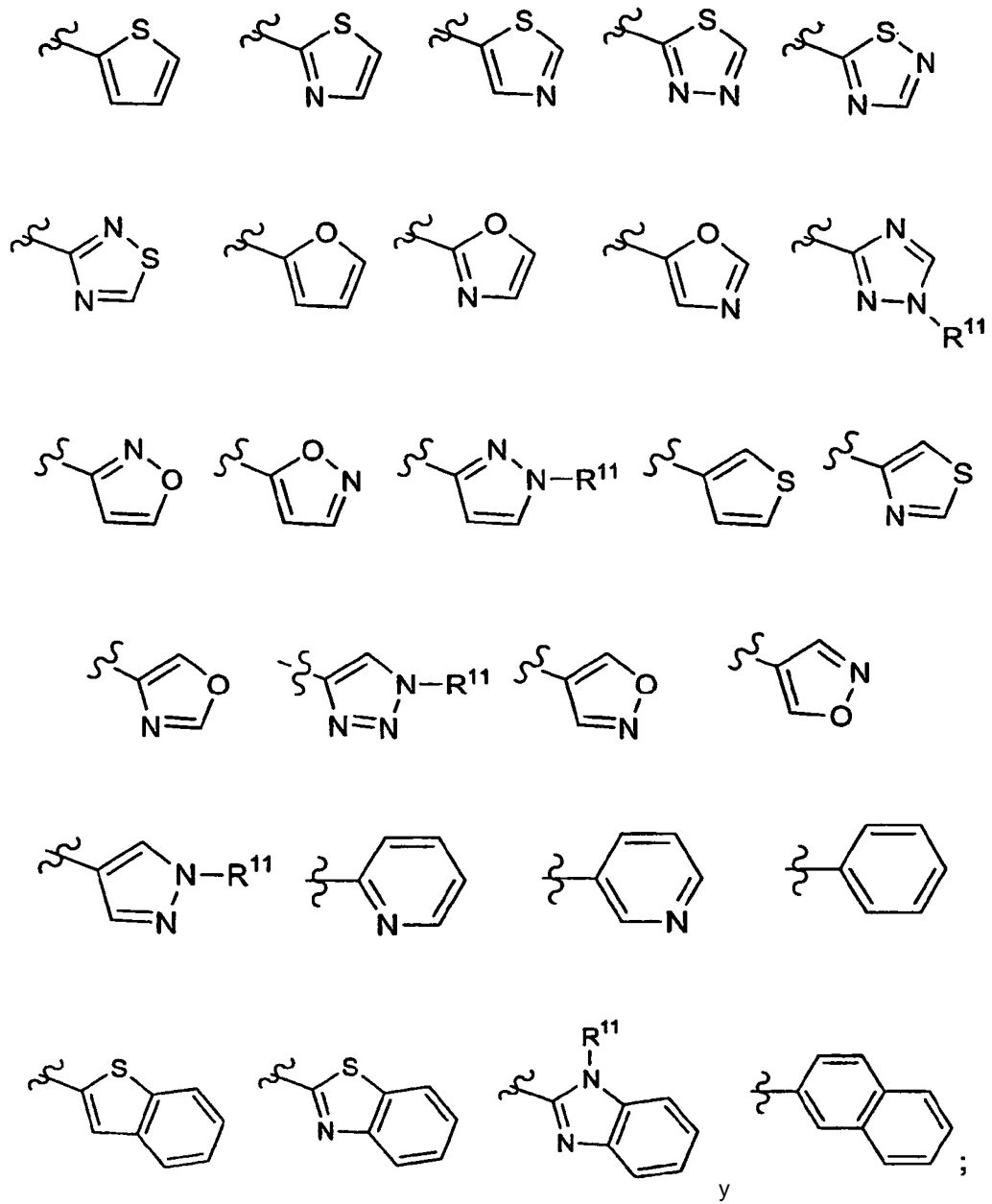
5 el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:



5 en las que D_1 se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

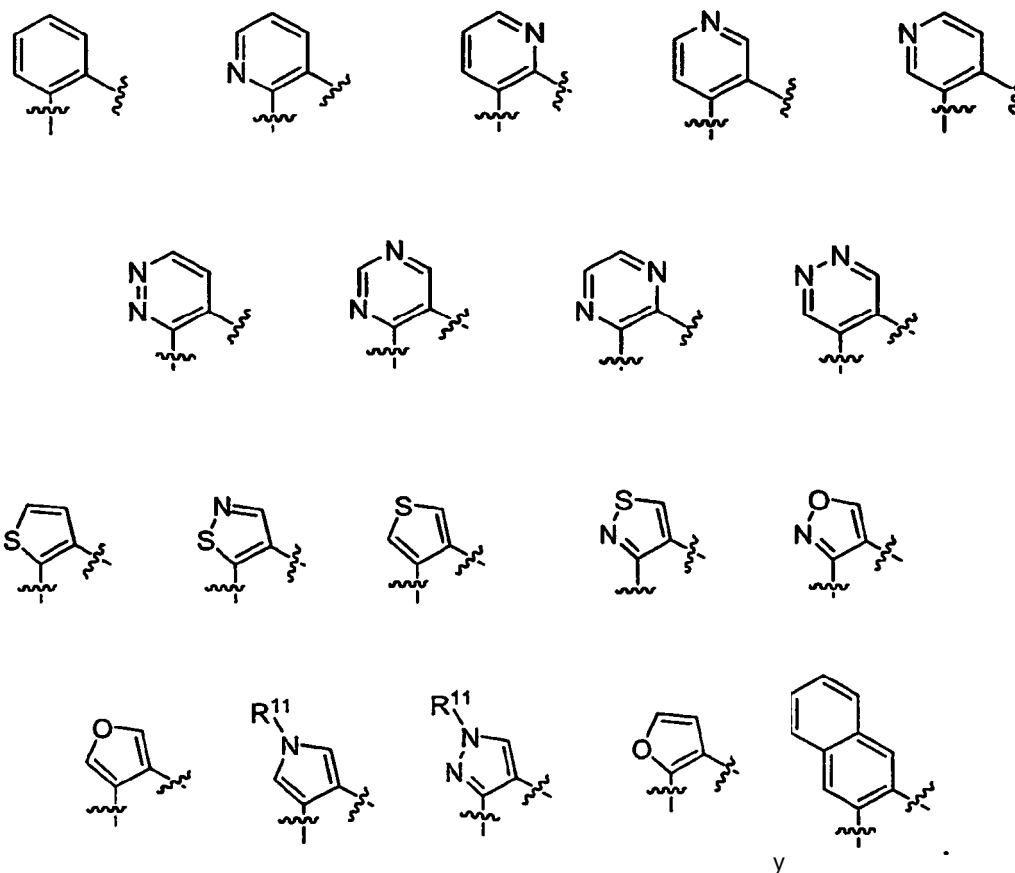
En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del ámbito del primer aspecto, en la que:

el anillo A está sustituido con 0-4 R^1 y se selecciona entre:



y

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



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

- 5 R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-13} sustituido con 0-5 R^b o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b ;

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 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos más seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, y 0-2 grupos carbonilo, en los que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b .

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

- 20 R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, CF_3 , OCF_3 , $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$, $-Si(Me)_3$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-O-C(O)-$, alquil $C_{1-4}-C(O)NH-$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , alquino C_{2-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^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 la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e ; y

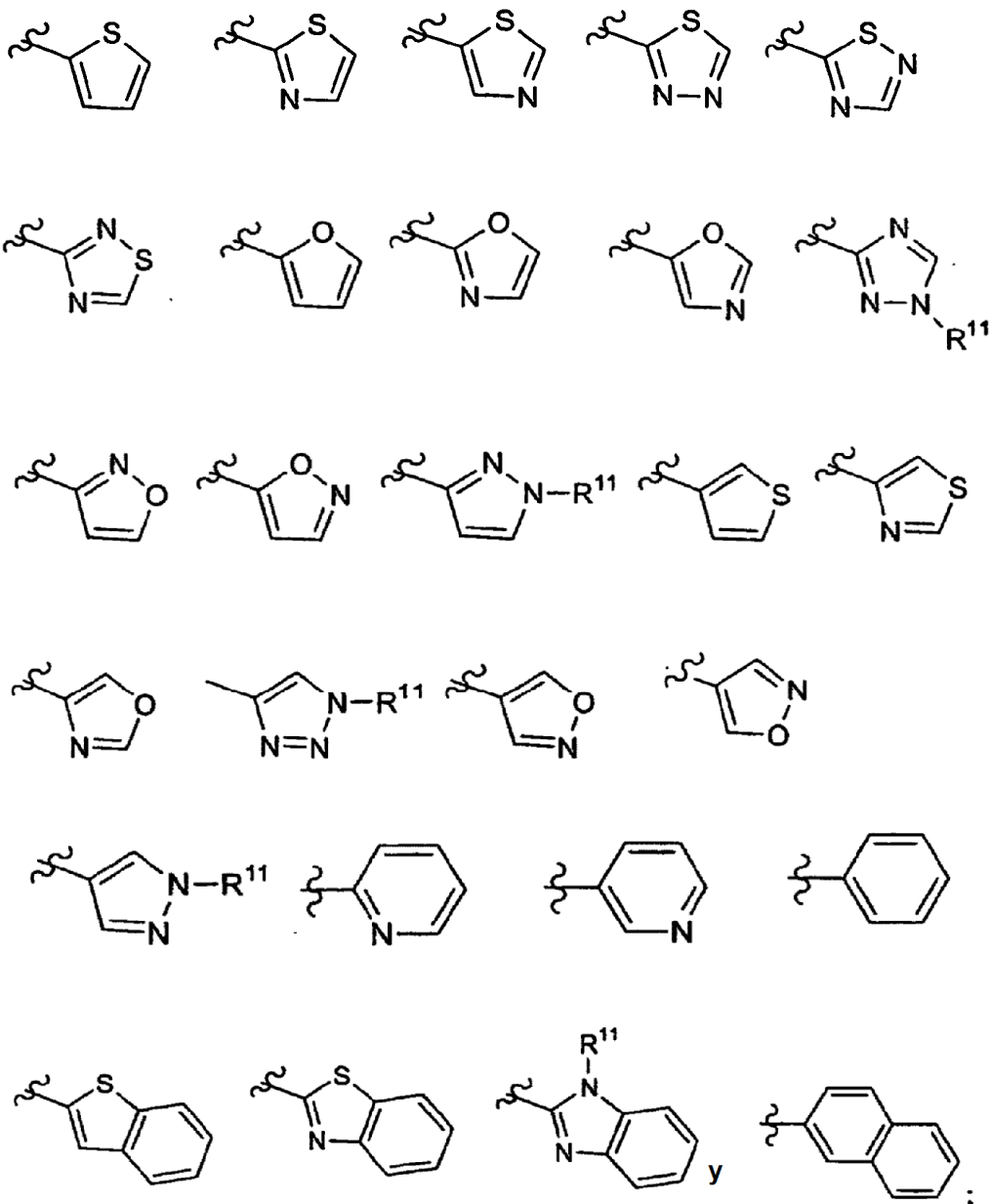
- 25 como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, junto con el átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados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

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

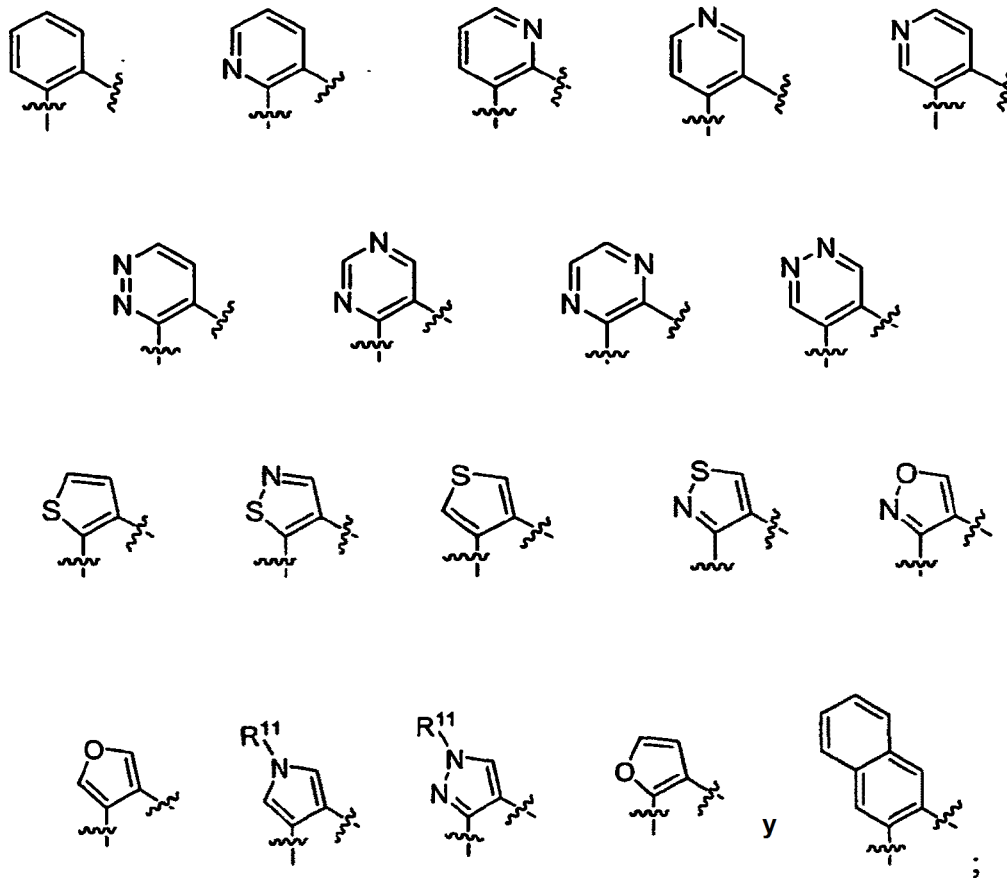
5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del ámbito del primer aspecto, en la que: R^{11} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-C(O)(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(O)O(CH_2)_n$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)O(CH_2)_n$ fenilo, $-C(O)O(CH_2)_{2-4}$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2(CH_2)_n$ fenilo, $-(CR^fR^f)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CR^fR^f)_r$ -fenilo o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b , y dicho heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f , O y $S(O)_p$.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del ámbito del primer aspecto, en la que: el anillo A está sustituido con 0-4 R^1 y se selecciona entre:

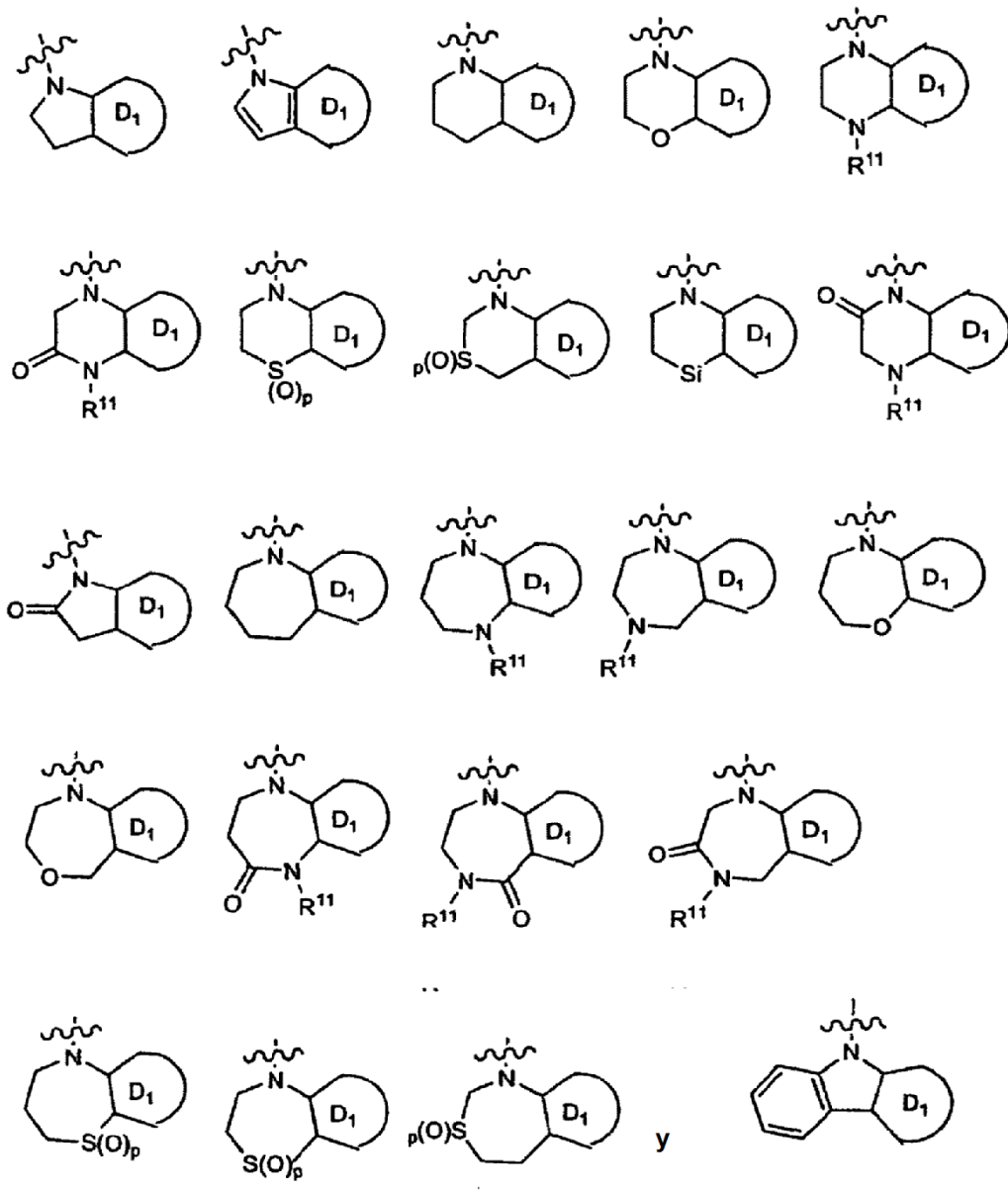
10



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



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



en las que D₁ se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo;

5 R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_r-NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-CO₂R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R^b o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

10 como alternativa, dos R¹ 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 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p y 0-2 grupos carbonilo, en los que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b;

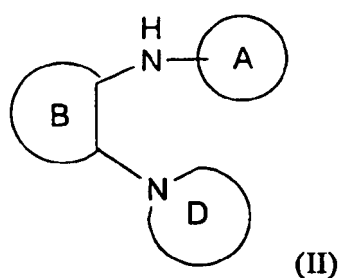
15 R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c, -Si(Me)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

20 como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, junto con el

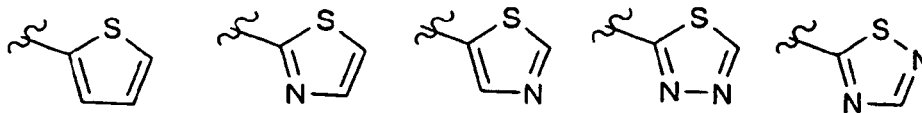
átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en la que dicho anillo carbocíclico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

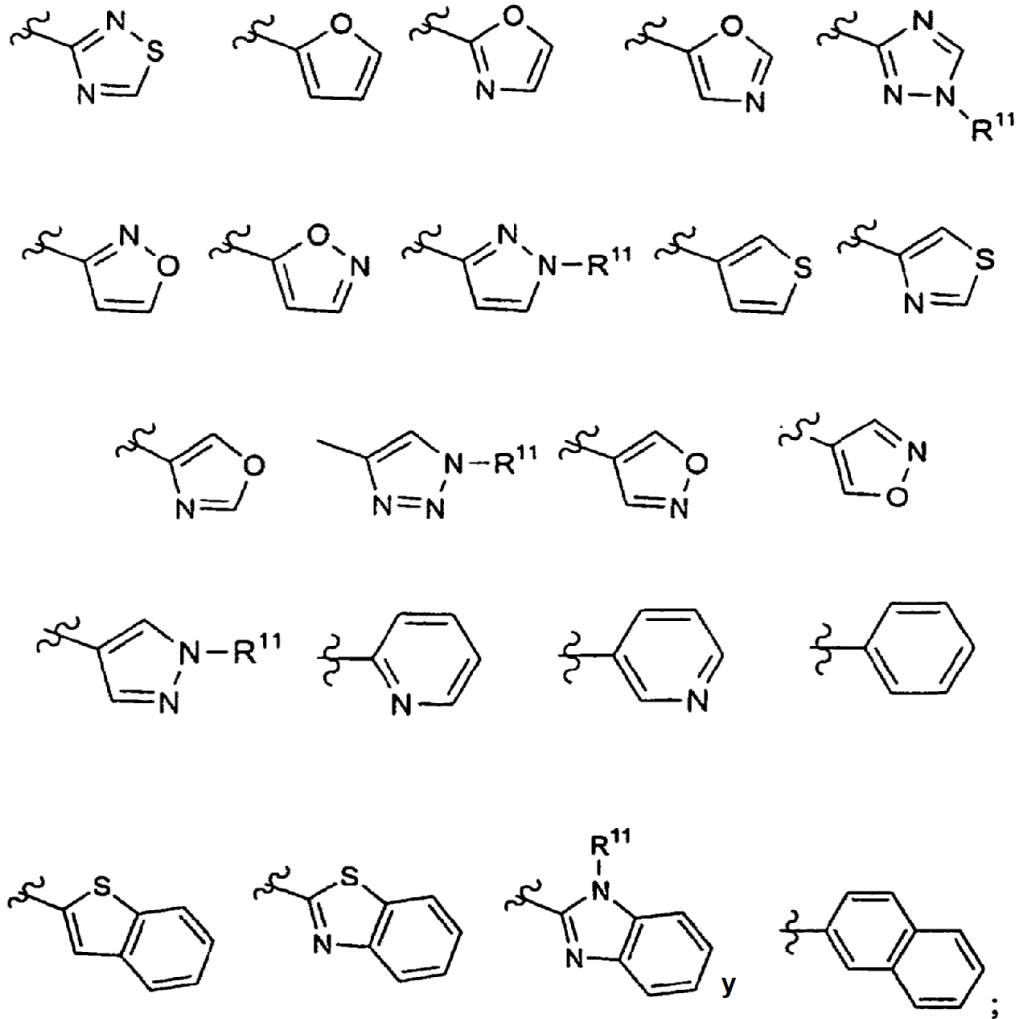
R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo,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

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (II):

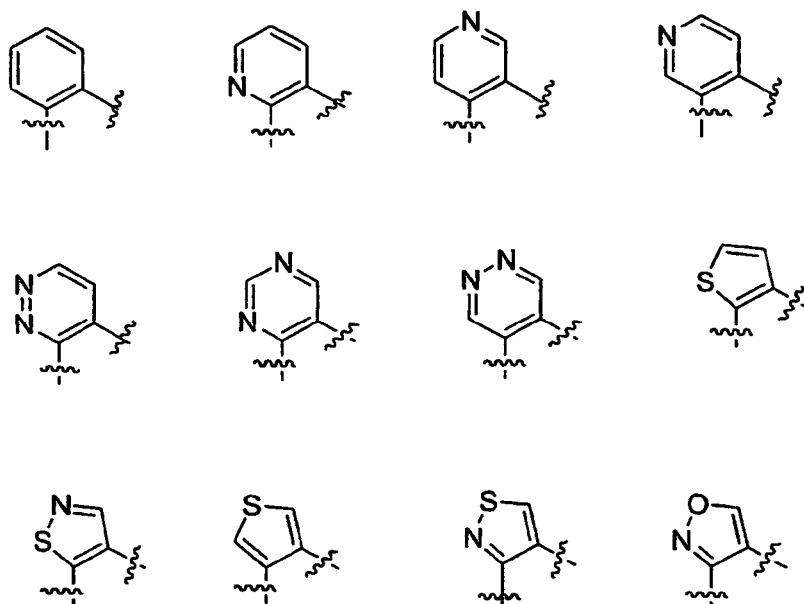


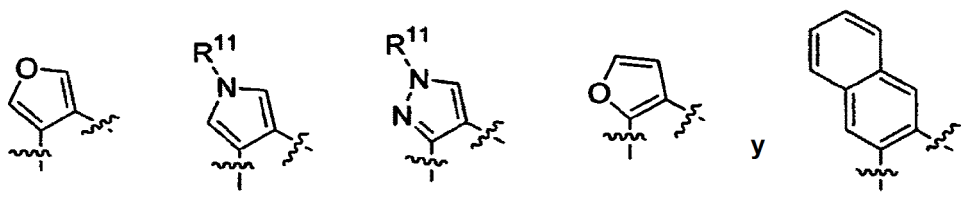
o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre:



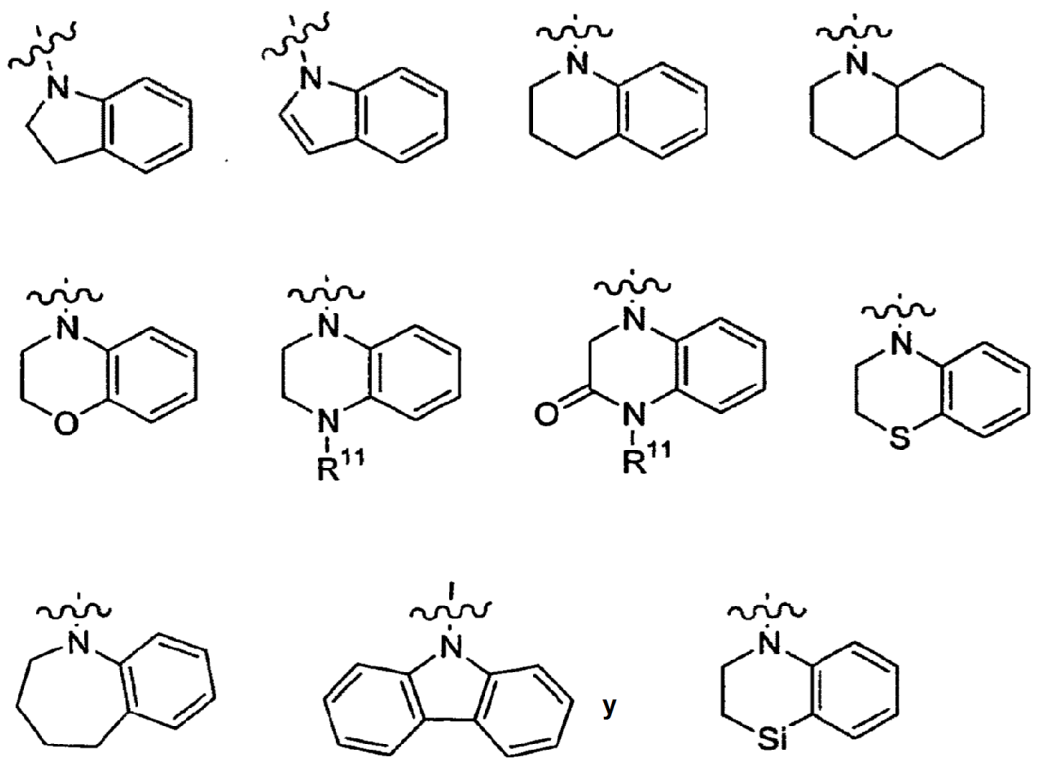


el anillo B está sustituido con 0-3 R⁷ y se selecciona entre:





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

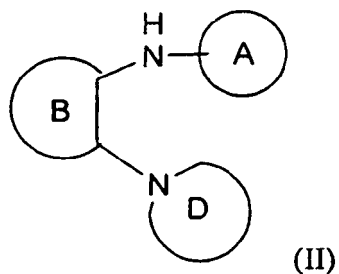


- 5 R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -
 (CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_r-NR¹³, -(CR^fR^f)_u-C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-CO₂R^c, -(CR^fR^f)_u-C(O)NR¹²R¹³, -OP
 (O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_u-carbociclo C₃₋₆
 sustituido con 0-2 R^b, o -(CR^fR^f)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4
 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b;
 10 como alternativa, dos R¹ 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 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3
 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p y 0-1 grupos carbonilo, en la que dicho carbociclo o
 heterociclo está sustituido con 0-2 R^b;
- R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -
 OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c, -Si(Me)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilo
 15 C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a,
 alqueno C_{2,8} sustituido con 0-2 R^a, alqueno C_{2,8} sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2
 R^e, o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;
 20 como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, junto con el
 átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7
 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1
 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en la que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;
 como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están
 unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2
 25 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en la que

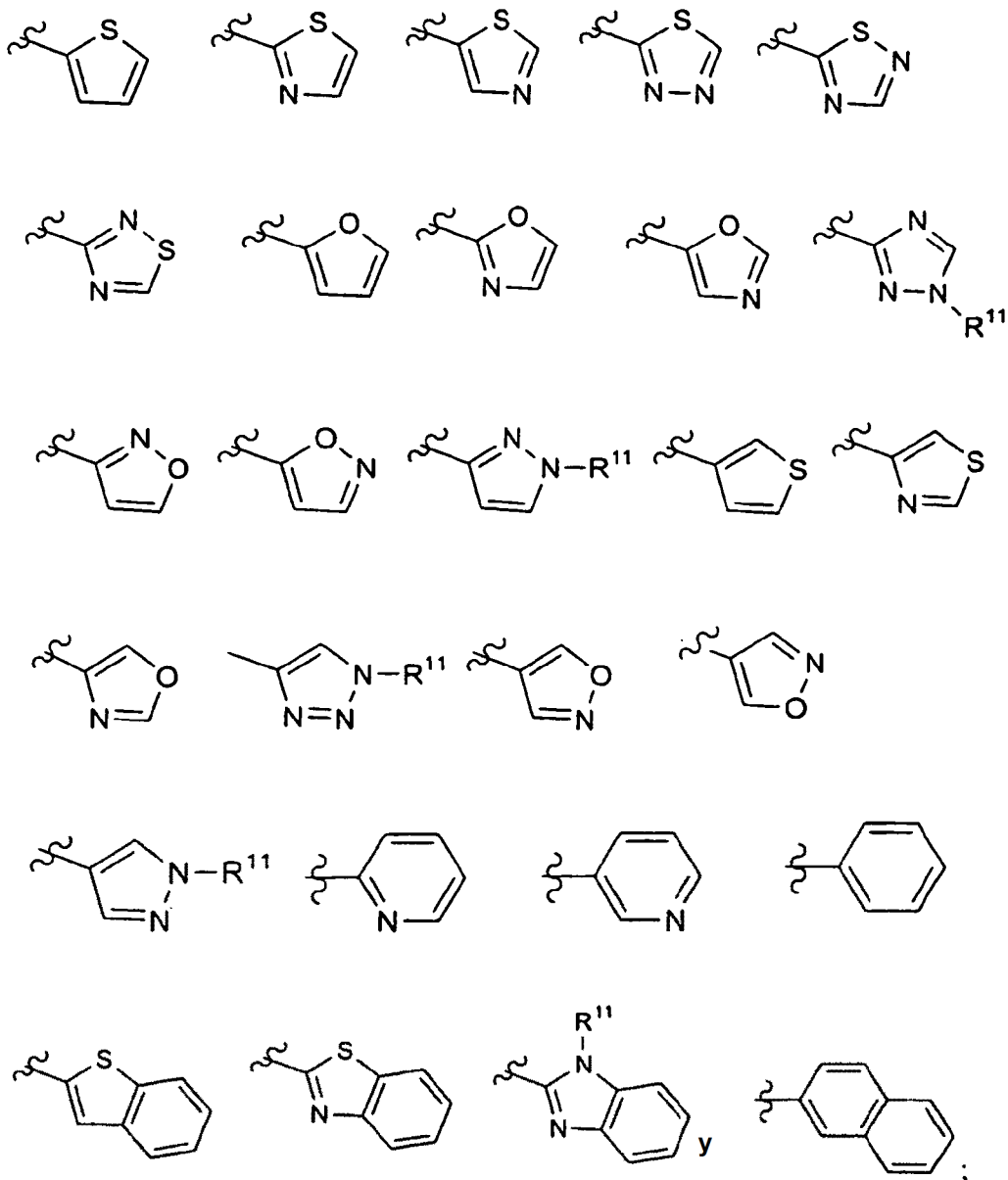
- dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;
- R⁷ es, independientemente en cada aparición, H, -O, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁷, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;
- 5 R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo o bencilo;
- R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -
- 10 (CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b, y dicho heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p;
- R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)OCH₂fenilo, -(CH₂)_nC(O)OCH₂(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nOC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nOC(O)fenilo, -(CH₂)OC(O)(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)Ofenilo, -(CH₂)_nC(O)O(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NHfenilo, -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_tOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_tOC(O)NHfenilo, -(CH₂)_tOC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CR^fR^f)_n-fenilo, o -(CR^fR^f)_n-heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que dicho alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^g, y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^g y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- 15 R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- R¹⁴ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^g, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-3 R^g o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;
- 20 R^{14a} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, OR^f Cl, F, Br, I, =O, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^f -C(O)OR^f -C(O)NR¹²R¹³ o -S(O)_pR^f;
- R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- 25 R^b es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- 30 R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- 35 R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- R^e es, independientemente en cada aparición, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_u-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)_uCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^g, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_u-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^g, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;
- 40 R^f es, independientemente en cada aparición, H o alquilo C₁₋₄;
- R^g es, independientemente en cada aparición, 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)_uCF₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄;
- 45 R^h es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, o -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g;
- n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;
- p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;
- r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- 50 s, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;
- 55 t, en cada aparición, se selecciona entre 1 y 2;
- 60

u, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

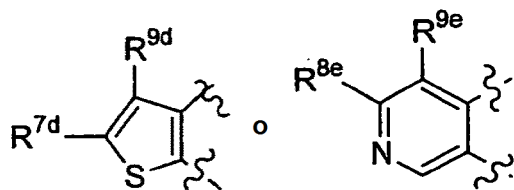
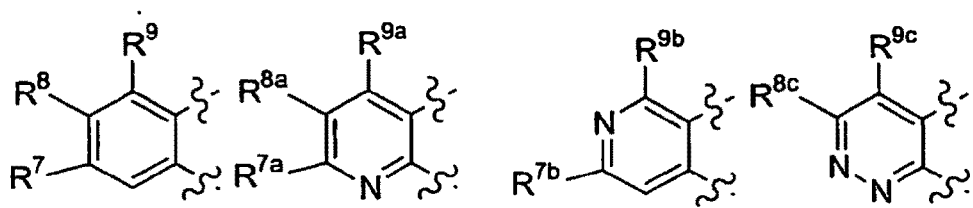
En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (II):



5 o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre:

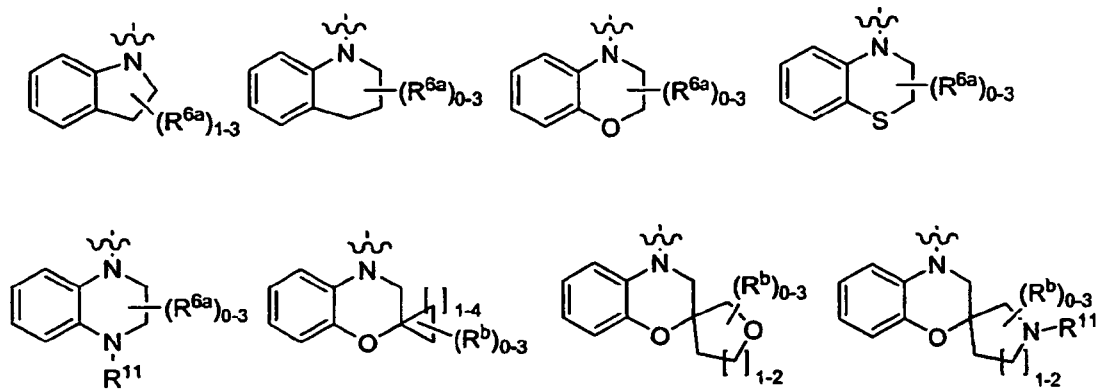


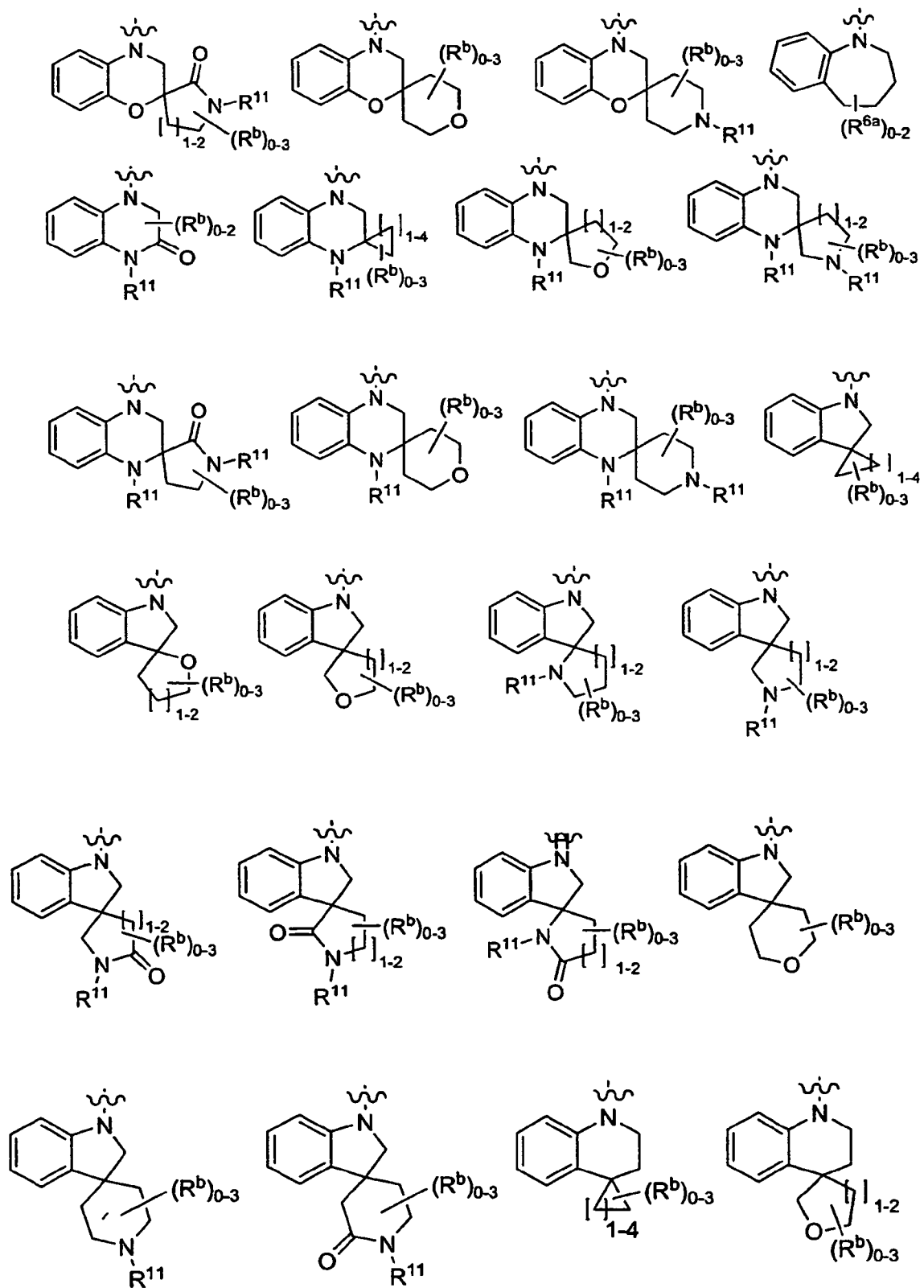
el anillo B es

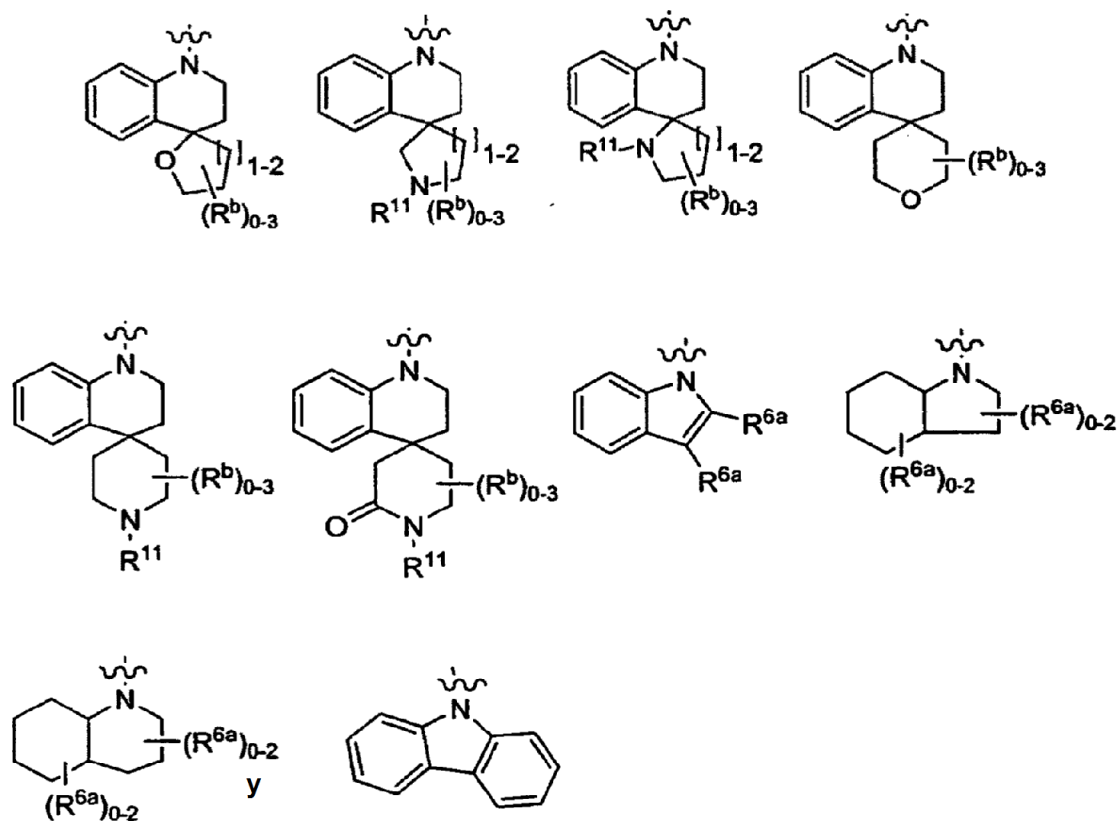


;

el anillo D se selecciona entre:







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

R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CH_2)_rOR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_u-C(O)R^c$, $-(CH_2)_r-CO_2R^c$, $-(CH_2)_u-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CH_2)_u$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b , $-(CH_2)_u$ -fenilo sustituido con 0-2 R^b , o $-(CH_2)_u$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b ;

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 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos más seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, y 0-1 grupos carbonilo, en la que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-2 R^b ;

R^{6a} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, CN, $-C(Me)_2CN$, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , OH, SMe, $S(i-Pr)$, $-C(Me)_2OMe$, $-C(Me)_2OEt$, $-C(Me)_2OPr$, $-CHMeO(CH_2)_2OMe$, $-C(Me)_2O(CH_2)_2OMe$, $-C(Et)_2OMe$, $-C(Et)_2OEt$, $COPh$, $-CH=CHCO_2(t-Bu)$, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , CO_2Me , $-CH_2CO_2Me$, cicloalquilo C_{3-7} , Ph, Bn, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo, o $-Si(Me)_3$; como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en la que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b ;

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

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

R^8 , R^{8a} , R^{8b} y R^{8e} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, o CN;

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

R^{12} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} , $-C(O)(alquilo C_{1-6})$, $-C(O)(CH_2)_nfenilo$, $-C(O)(CH_2)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros)$, $-(CH_2)_nC(O)NH(alquilo C_{1-6})$, $-(CH_2)_nC(O)NHfenilo$, $-(CH_2)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros)$, $-(CH_2)_nOC(O)NH(alquilo C_{1-6})$, $-S(O)_2(alquilo C_{1-6})$, $-S(O)_2(CH_2)_nfenilo$, $-S(O)_2(CH_2)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros)$, $-(CH_2)_n$ -fenilo, o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros; y dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} ,

R¹³ es O y S(O)_p; independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

5 R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-2 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

10 R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o bencilo;

R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

15 R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH^f O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

R^e es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃ o alquiloxi C₁₋₄;

20 R^f es, independientemente en cada aparición, H o alquilo C₁₋₄; y

n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;

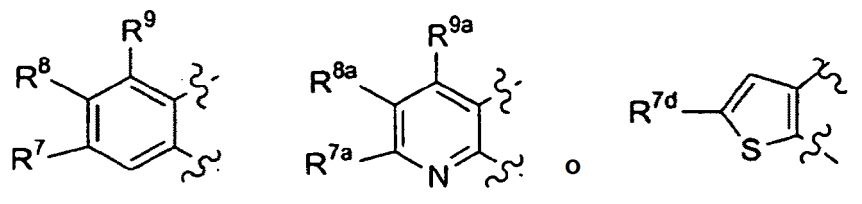
p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

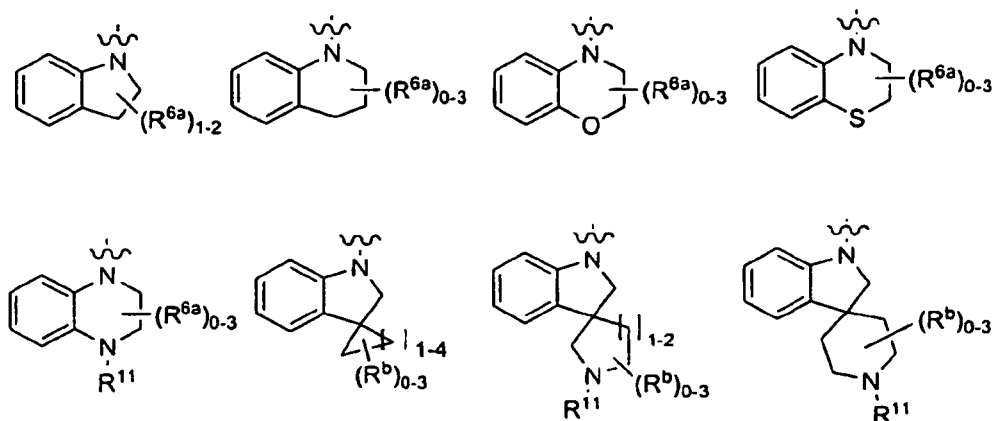
u, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

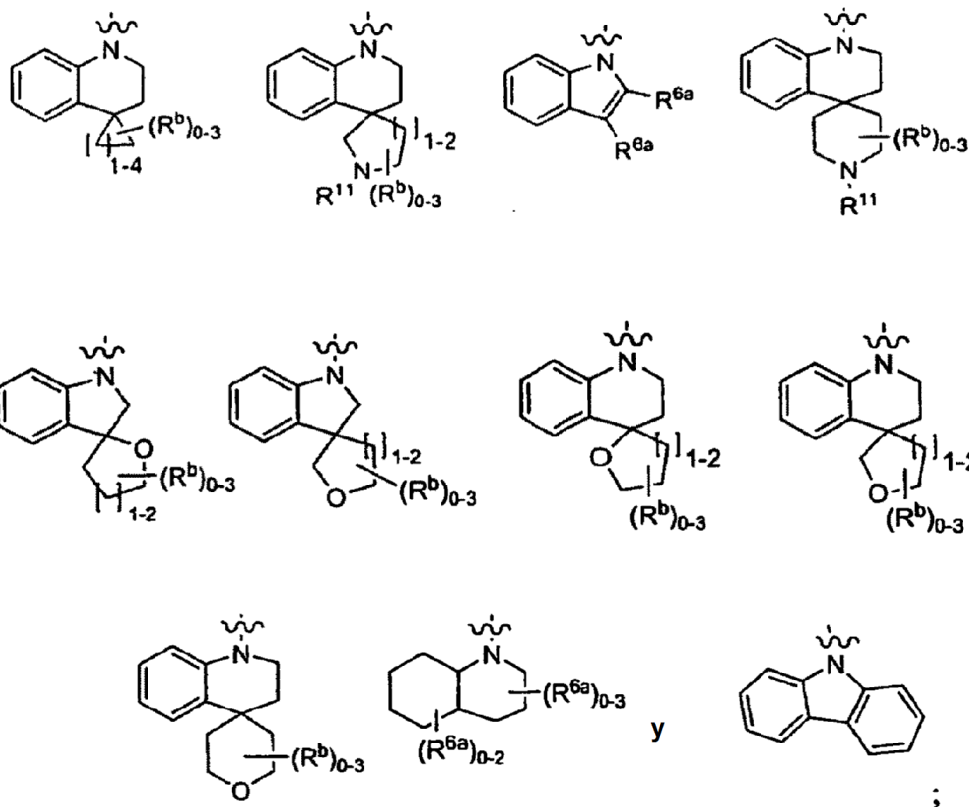
25 En un quinto aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), dentro del ámbito del cuarto aspecto en la que:

el anillo B es



el anillo D se selecciona entre:





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

R^7 , R^{7a} y R^{7d} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe o NHMe;

R^8 y R^{8a} son, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Cl o CN;

5 R^9 y R^{9a} son, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Cl o CN;

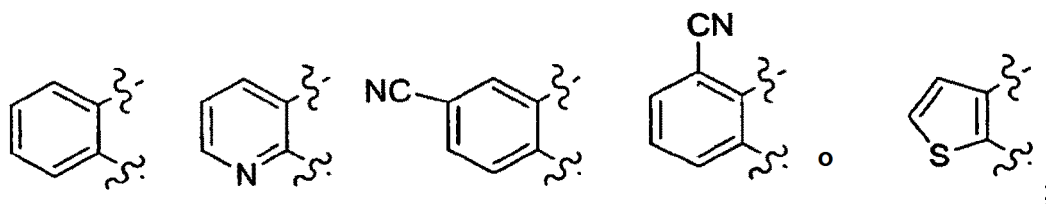
R^{11} es, independientemente en cada aparición, alquilo C_{1-6} , Bn, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CO}(i\text{-Pr})$, CO_2Me , CO_2Et , CO_2Bn , $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CONH}(i\text{-Pr})$, o $\text{SO}_2(i\text{-Pr})$;

R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , OH, CO_2H , NH_2 , CF_3 , OCF_3 o alquilo C_{1-4} ;

y R^e es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , OH, CO_2H , NH_2 , CF_3 , OCF_3 o alquilo C_{1-4} .

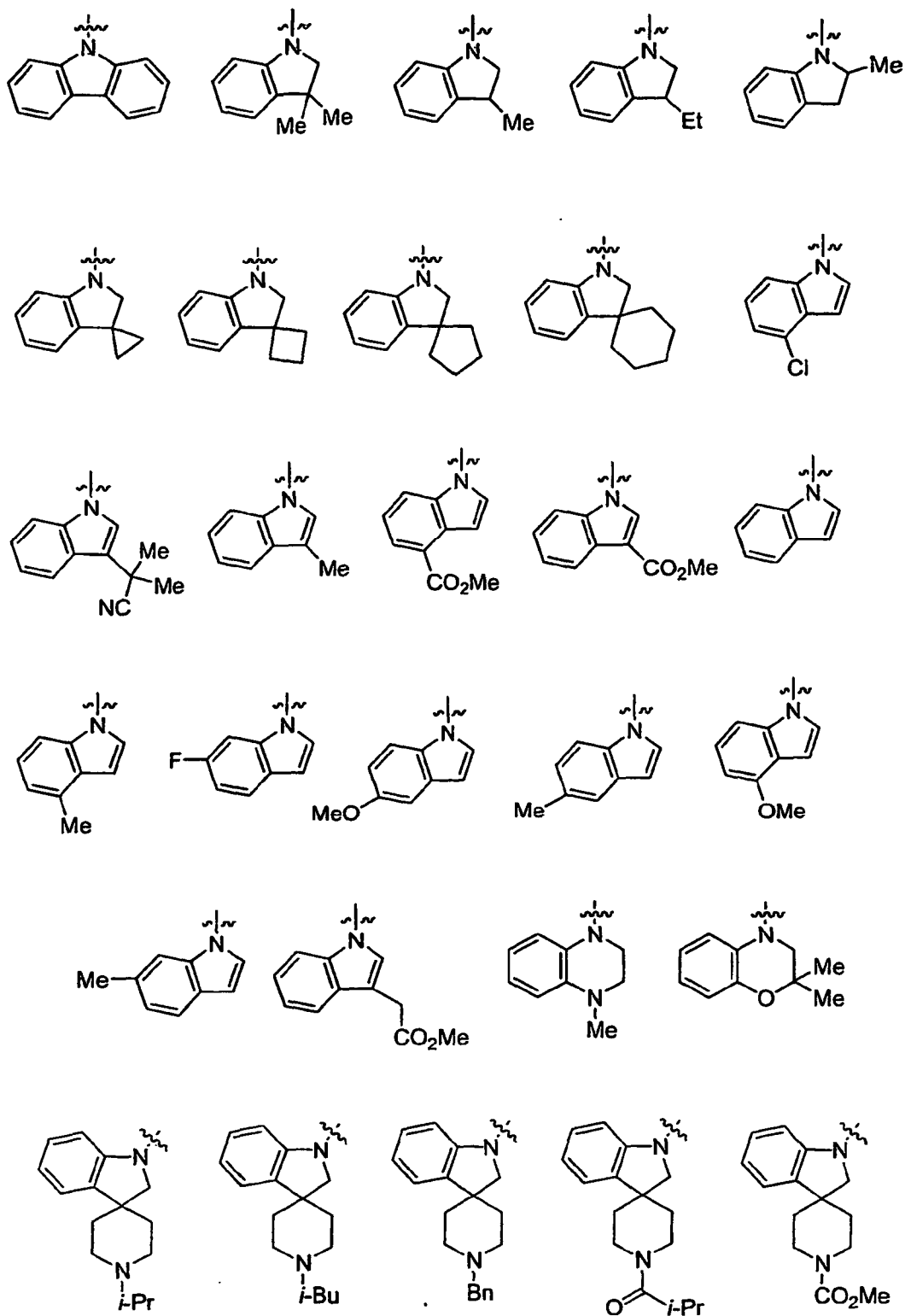
10 En un sexto aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), dentro del ámbito del quinto aspecto en la que:

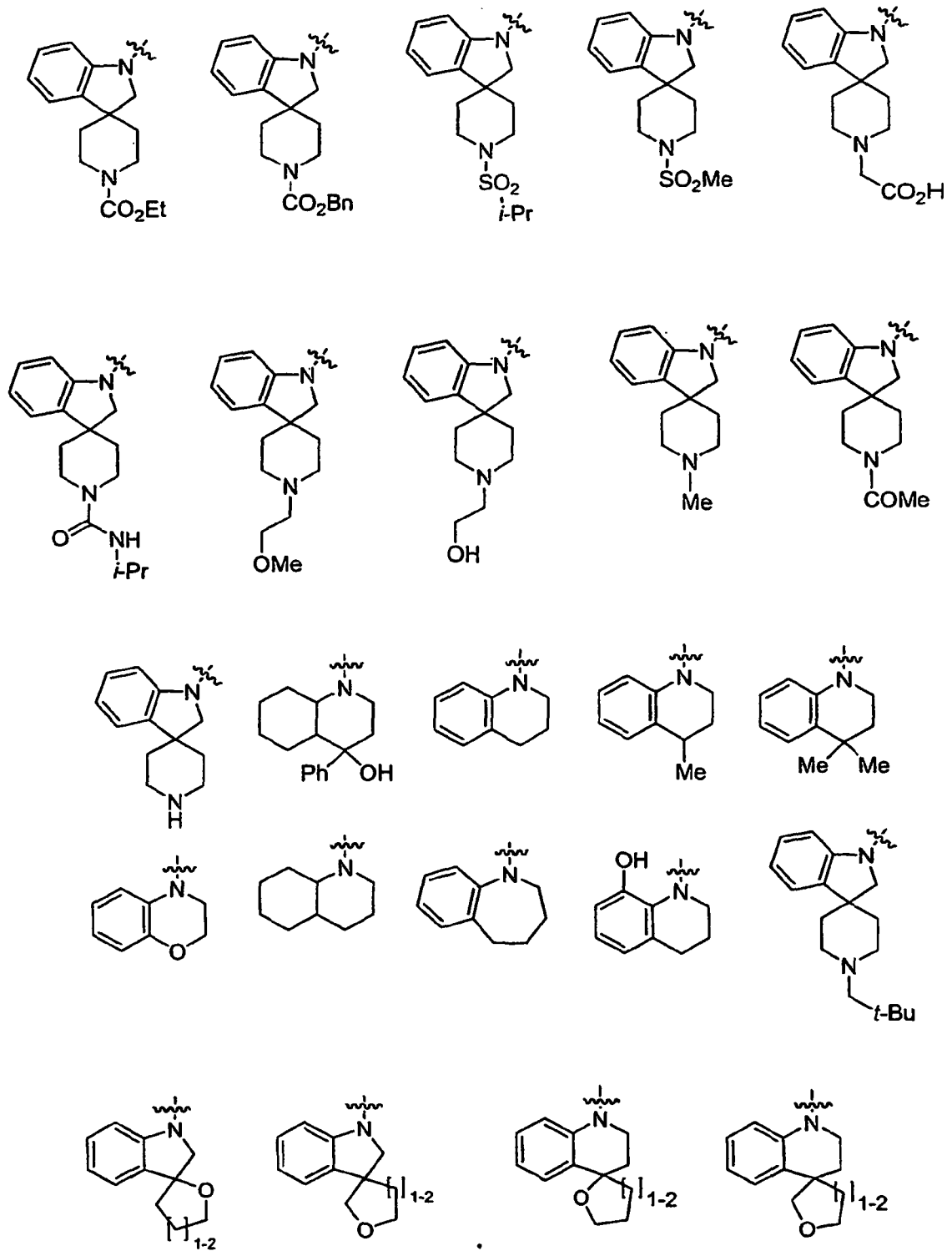
el anillo B es

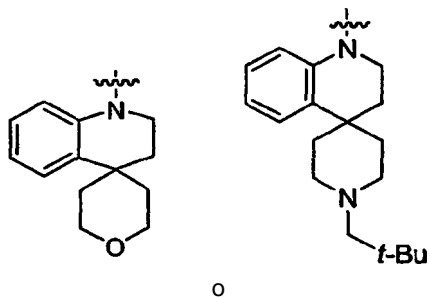


y

15 el anillo D se selecciona entre:





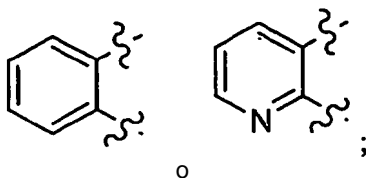


o

En un séptimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), dentro del ámbito del sexto aspecto en la que:

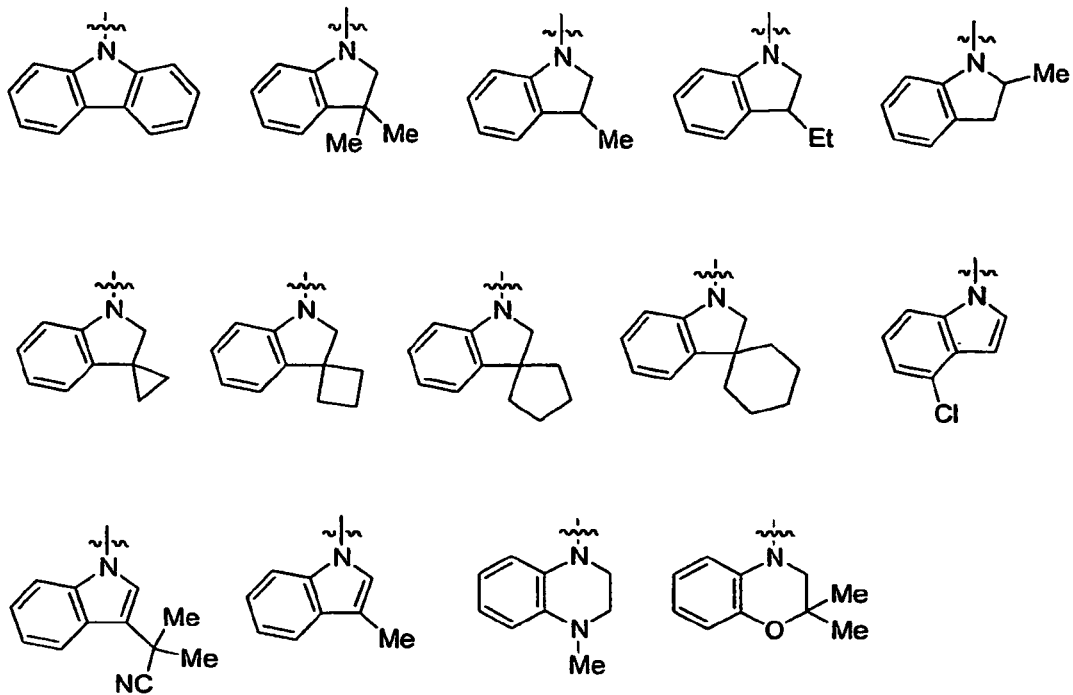
el anillo A está sustituido con 0-2 R¹ y se selecciona entre: tiazolilo, benzotizolilo y bencimidazolilo;

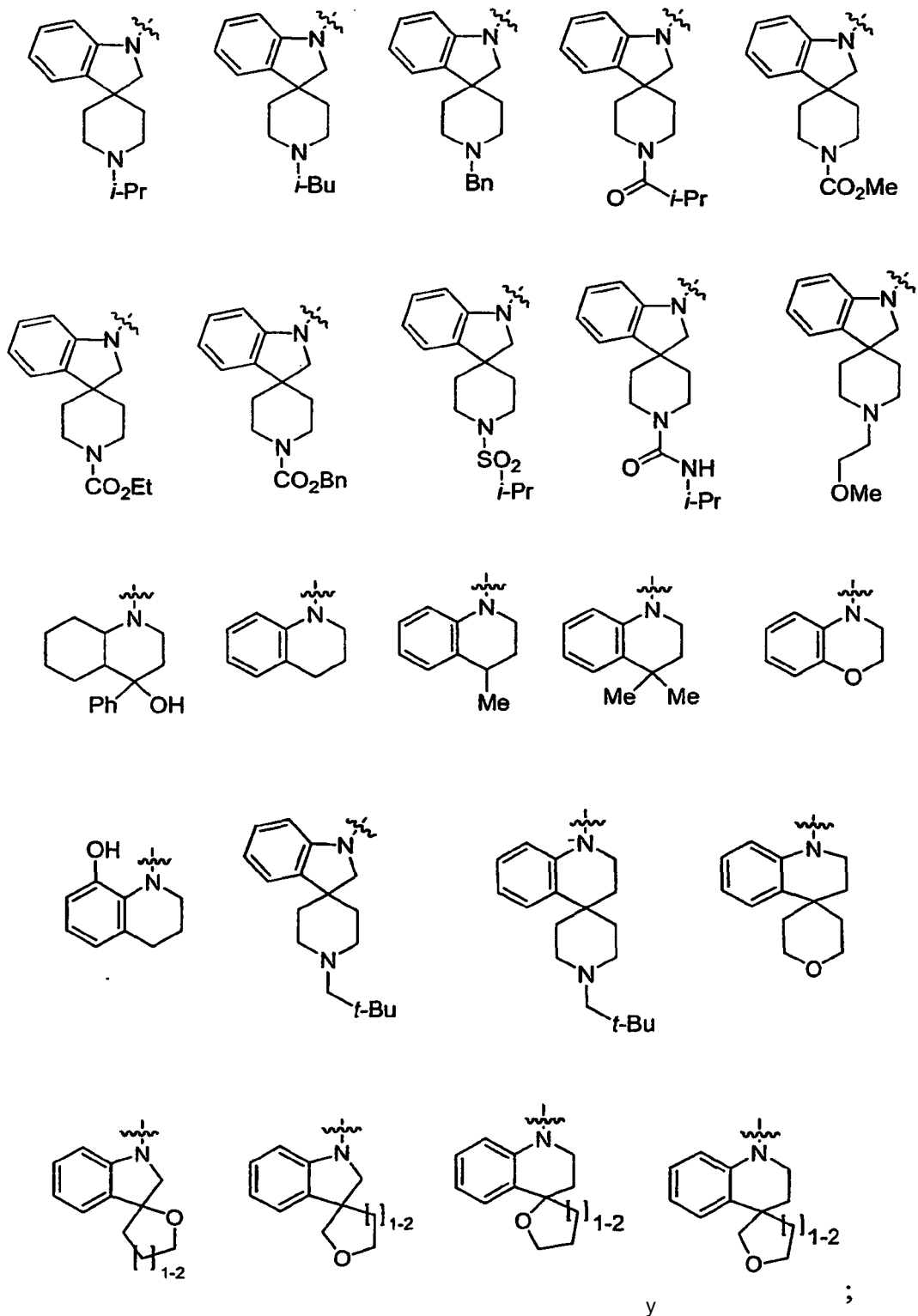
5 el anillo B es



o

el anillo D se selecciona entre:





R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -(CH₂)_u-C(O)R^c, -(CH₂)_r-CO₂R^c, -(CH₂)_u-C(O)NR¹²R¹³, o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^a;

R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;

R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;

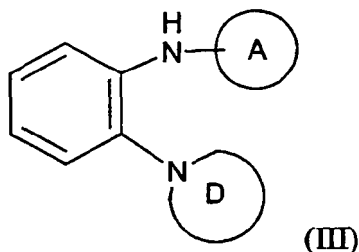
como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -

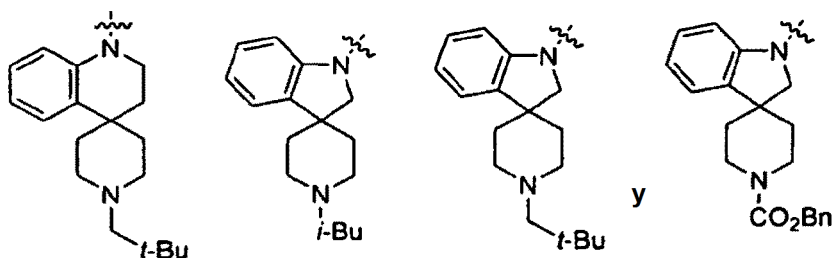
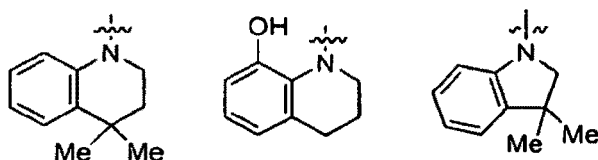
$C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$; y

R^c es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo.

En un octavo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (III):



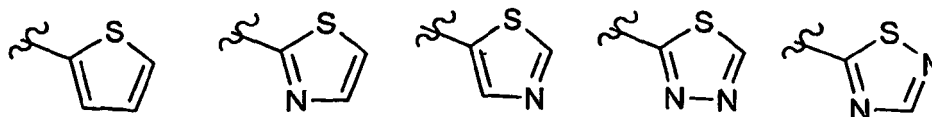
- 5 o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
 el anillo A es 4-CF₃-tiazol-2-ilo, 4-CF₃-5-Me-tiazol-2-ilo, 4-Me- 5-CO₂Me-tiazol-2-ilo, 4-CF₃-5-CO₂Et-tiazol-2-ilo, 4-CF₃-5-Ph-tiazol-2-ilo, 3-(t-Bu)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, benzotizol-2-ilo, 5-Cl-benzotizol-2-ilo, 5-CF₃-benzotizol-2-ilo, 6-(t-Bu)-bencimidazol-2-ilo, o 7-CO₂Et-bencimidazol-2-ilo; y
 el anillo D se selecciona entre:

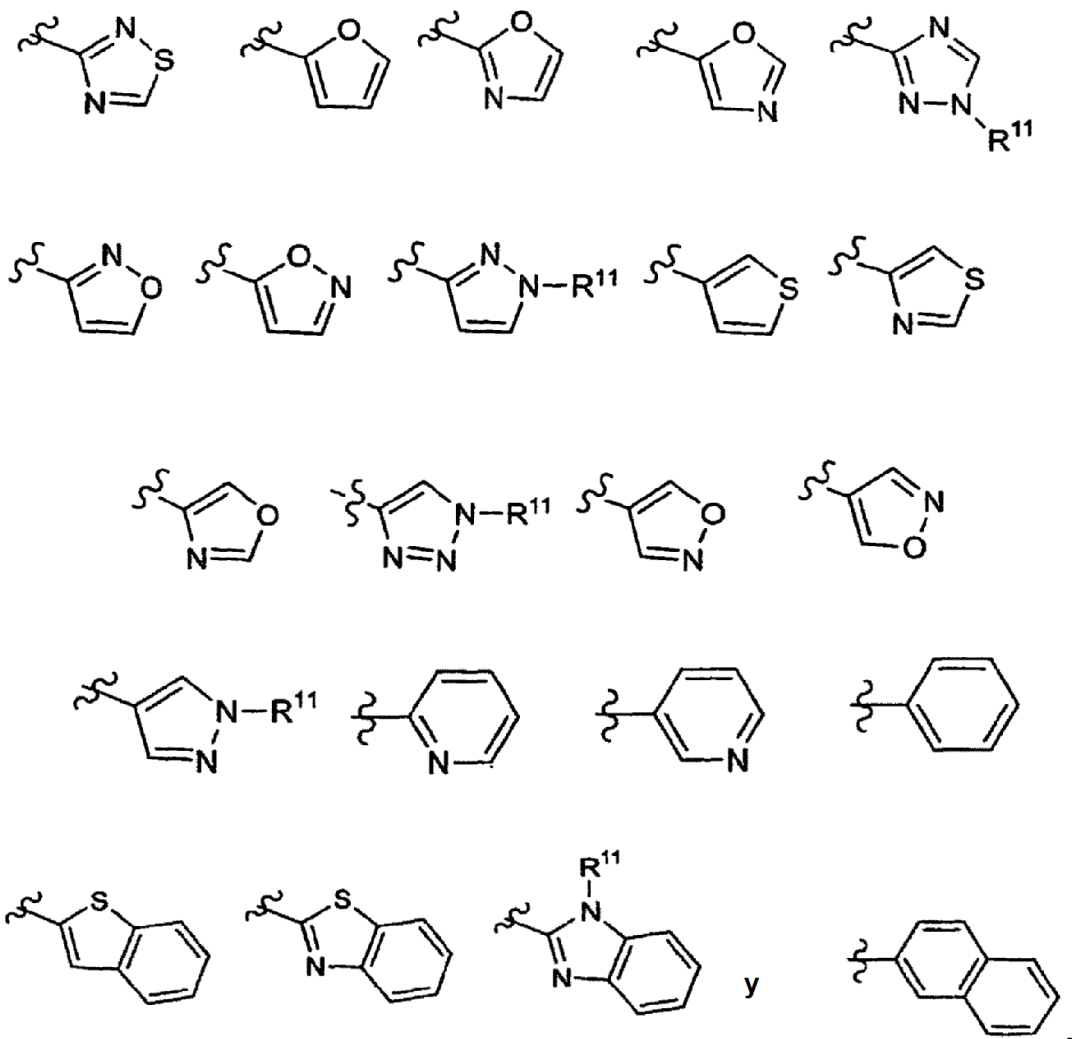


- 10 En un noveno aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados de la presente invención o un estereoisómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización, el anillo A es arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^1 , o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^1 .

En otra realización, el anillo A está sustituido con 0-4 R^1 y se selecciona entre:





En otra realización, el anillo A está sustituido con 0-2 R^1 y se selecciona entre: tiazolilo, benzotizolilo y bencimidazolilo.

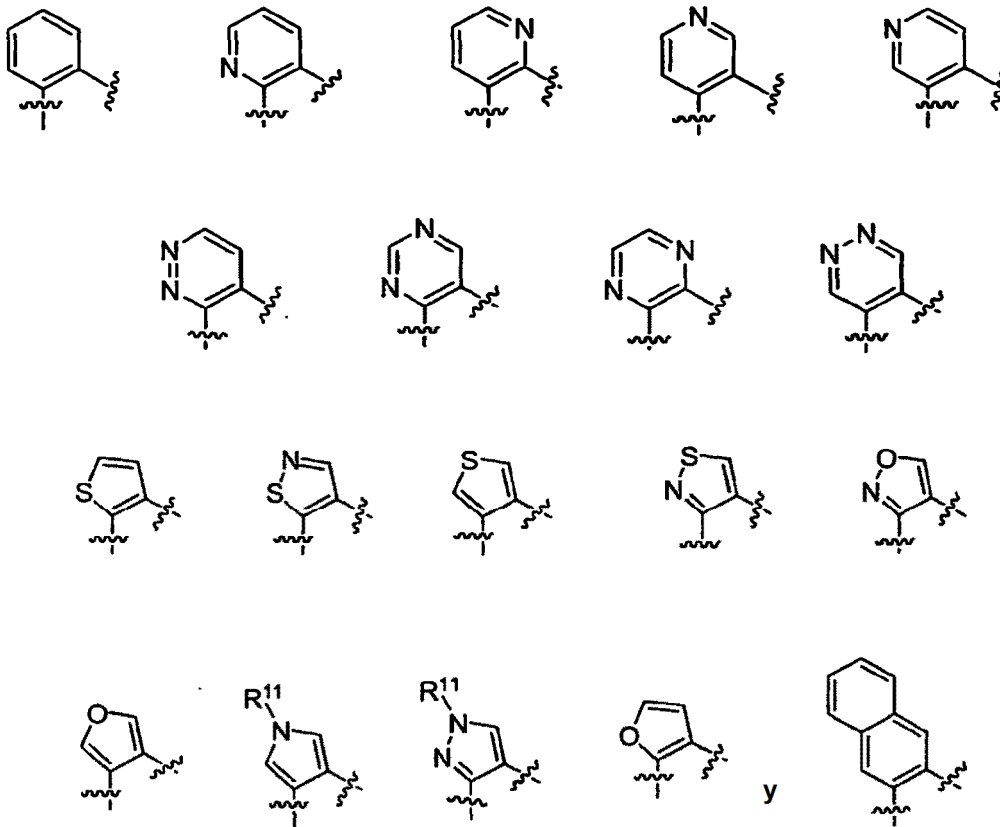
- 5 En otra realización, el anillo A es 4- CF_3 -tiazol-2-ilo, 4- CF_3 -5-Me-tiazol-2-ilo, 4-Me-5- CO_2Me -tiazol-2-ilo, 4- CF_3 -5- CO_2Et -tiazol-2-ilo, 4- CF_3 -5-Ph-tiazol-2-ilo, 3-(t-Bu)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, benzotizol-2-ilo, 5-Cl-benzotizol-2-ilo, 5- CF_3 -benzotizol-2-ilo, 6-(t-Bu)-bencimidazol-2-ilo o 7- CO_2Et -bencimidazol-2-ilo.

En otra realización, el anillo B es fenilo o naftilo sustituido con 0-4 R^7 , o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR^{11} , $S(O)_p$ y O, en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R^7 .

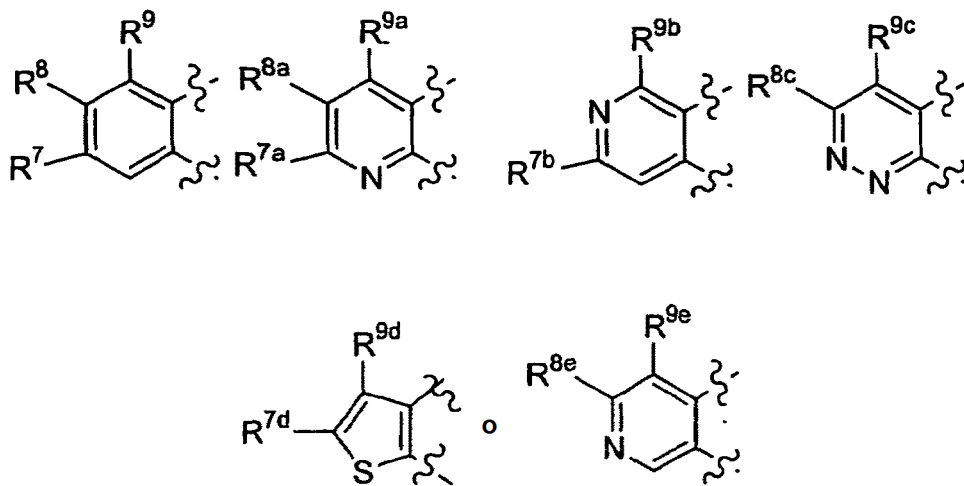
- 10 En otra realización, el anillo B es fenilo o naftilo sustituido con 0-4 R^7 , o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR^{11} , $S(O)_p$ y O, en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R^7 .

En otra realización, el anillo B está sustituido con 0-4 R^7 y se selecciona entre fenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo e imidazolilo.

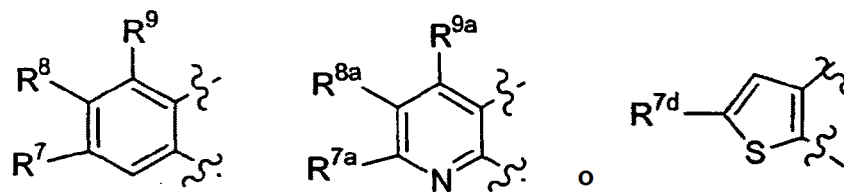
- 15 En otra realización, el anillo B está sustituido con 0-3 R^7 y se selecciona entre:



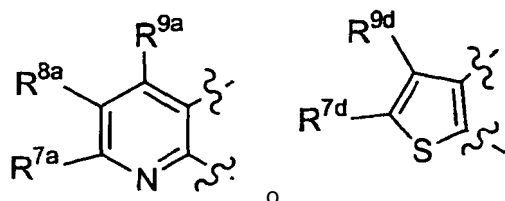
En otra realización, el anillo B es



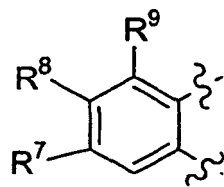
5 En otra realización, el anillo B es



En otra realización, el anillo B es



En otra realización, el anillo B es



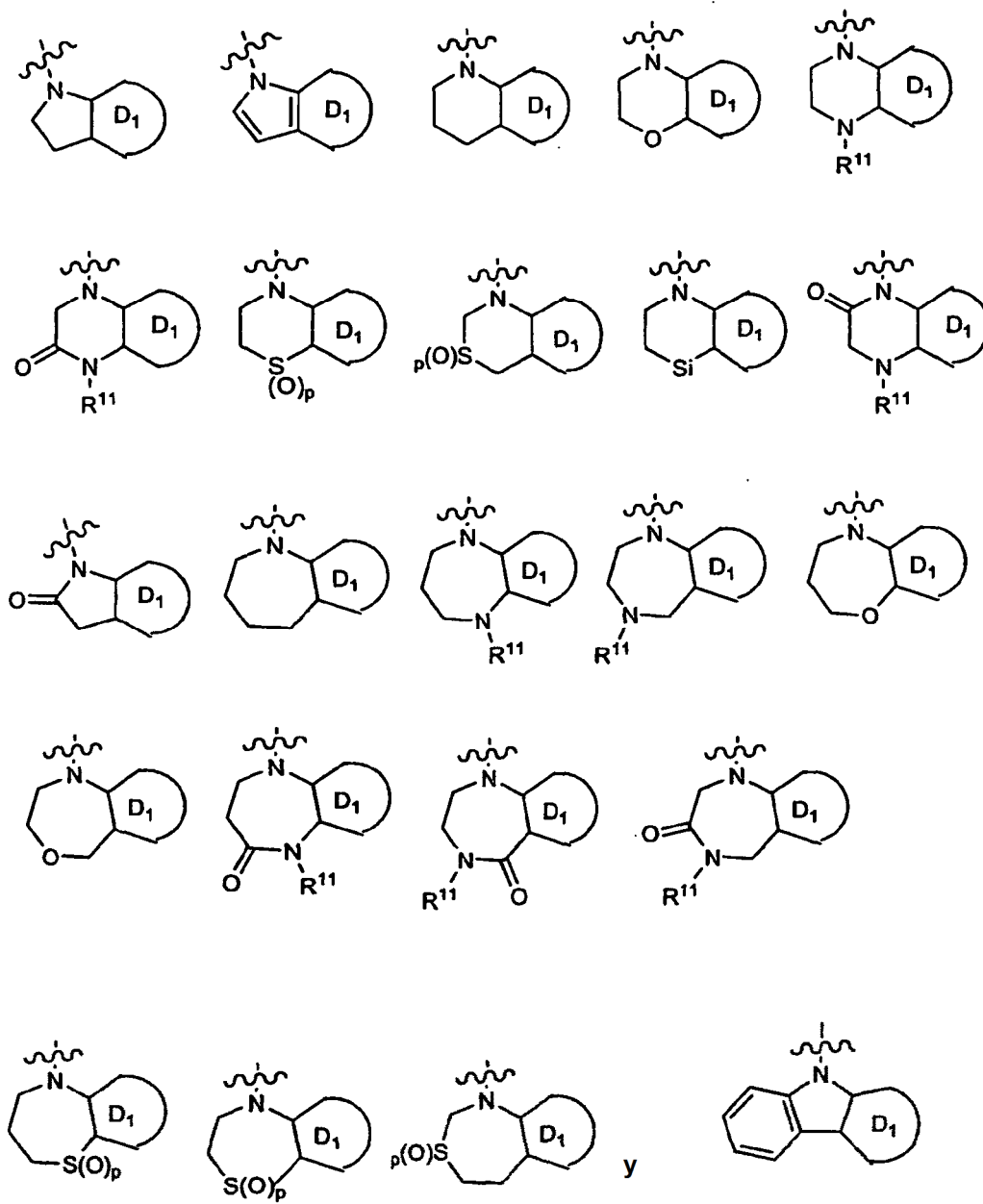
5

En otra realización, W es NR^{18} , O, S, $-\text{NHCOCH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

En otra realización, W es NH, $-\text{NHCOCH}=\text{CH}-$ o $-\text{NHSO}_2-$.

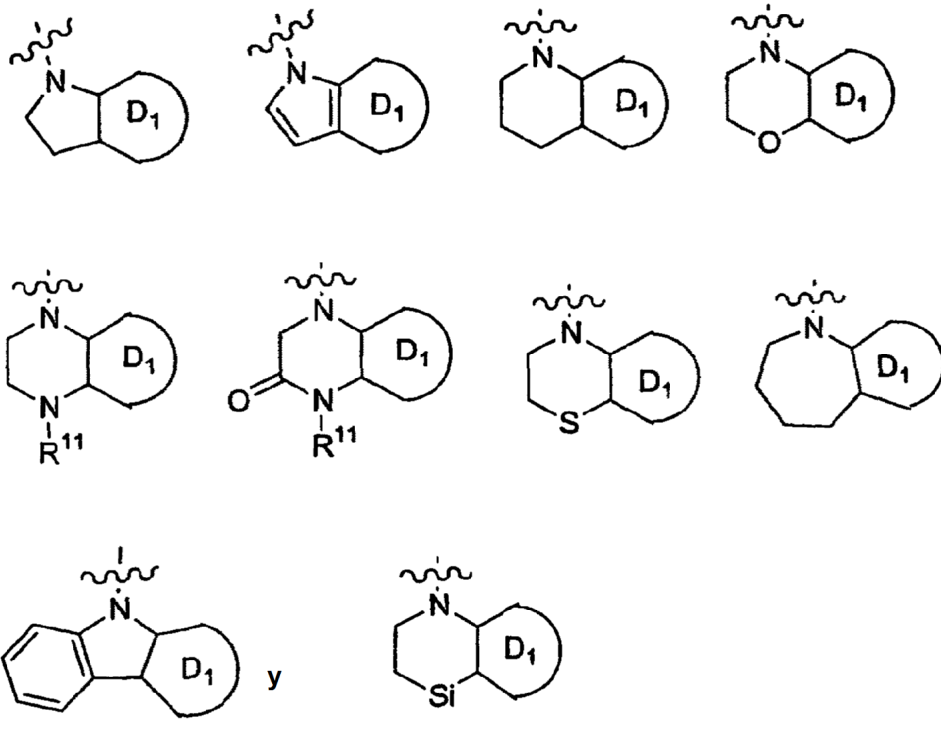
En otra realización, W es NH.

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



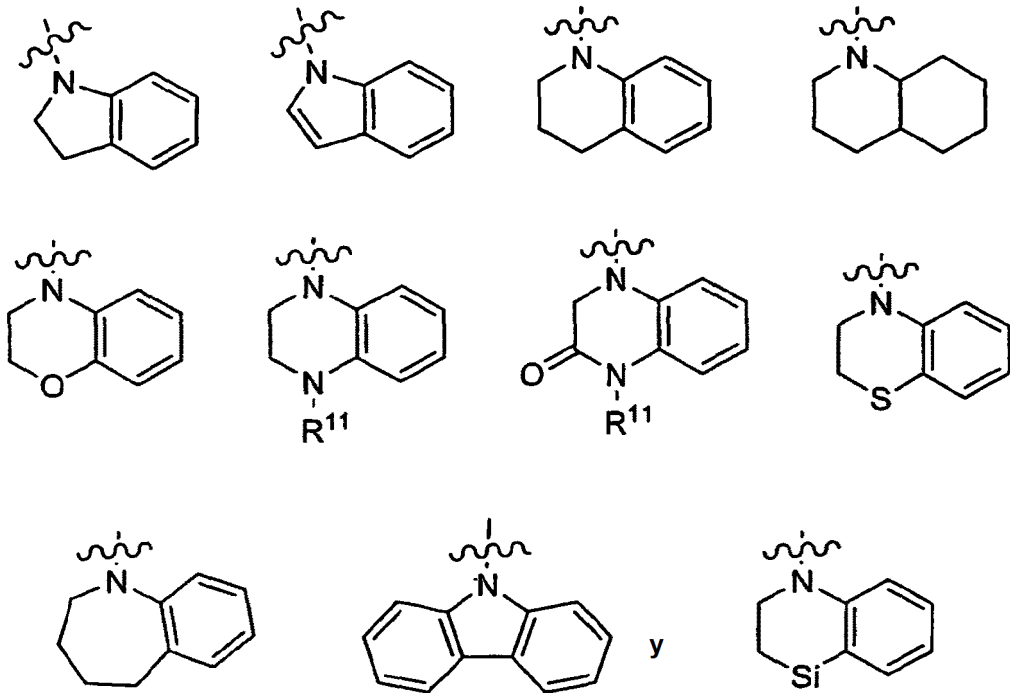
en las que D_1 se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

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

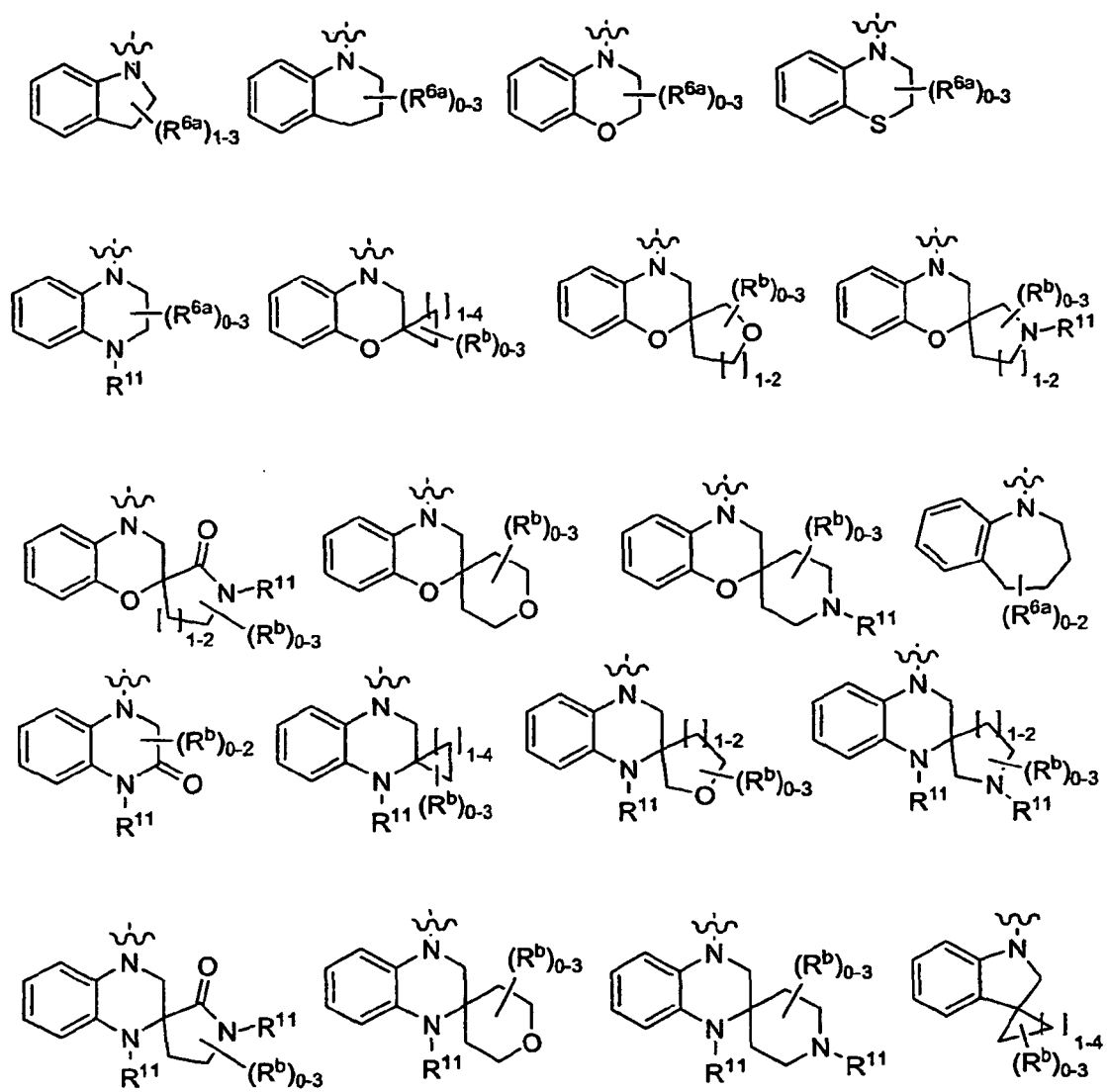


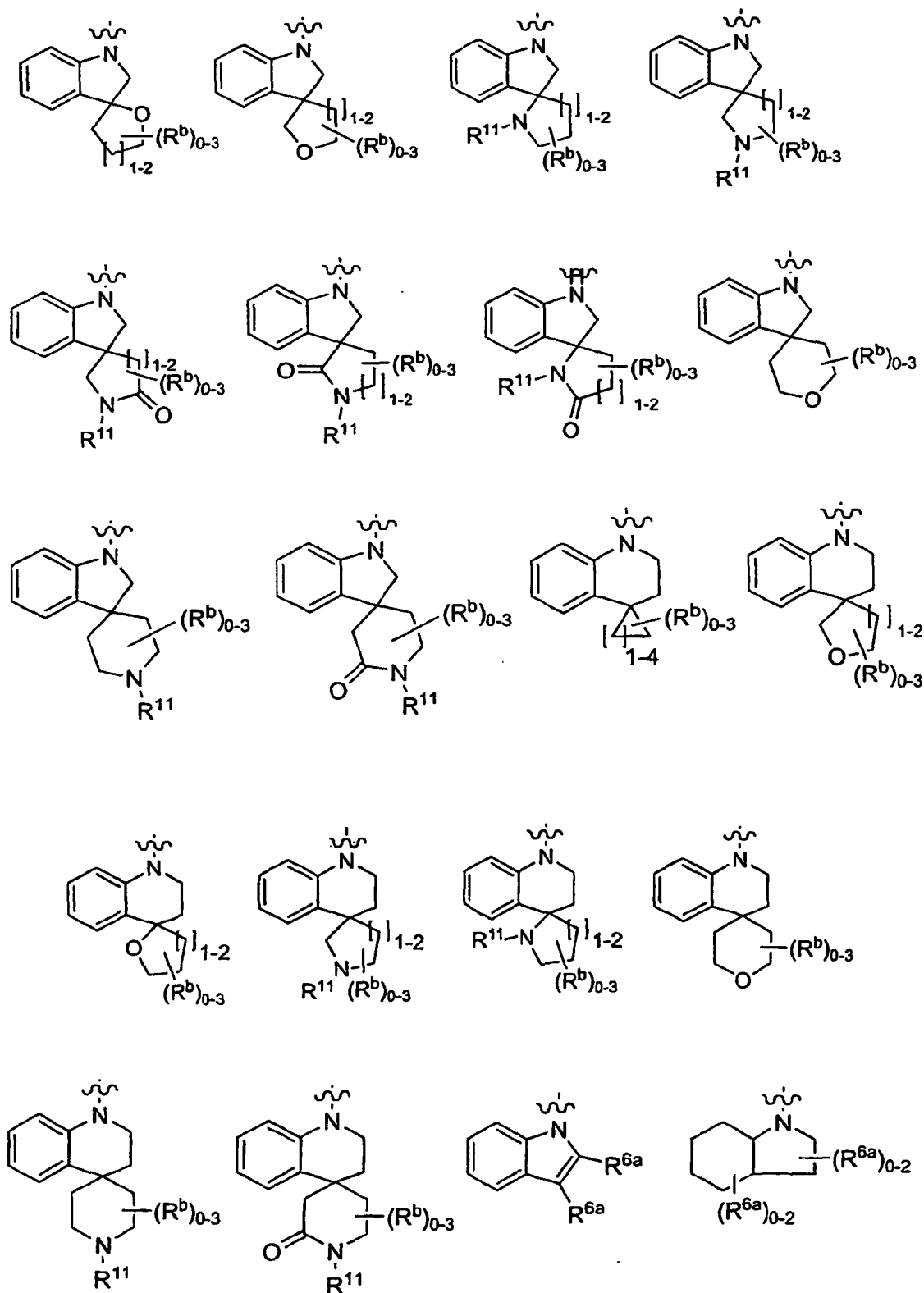
en las que D₁ se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

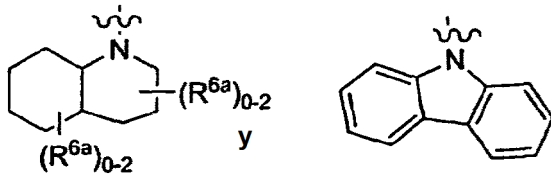
En otra realización, el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:



En otra realización, el anillo D se selecciona entre:



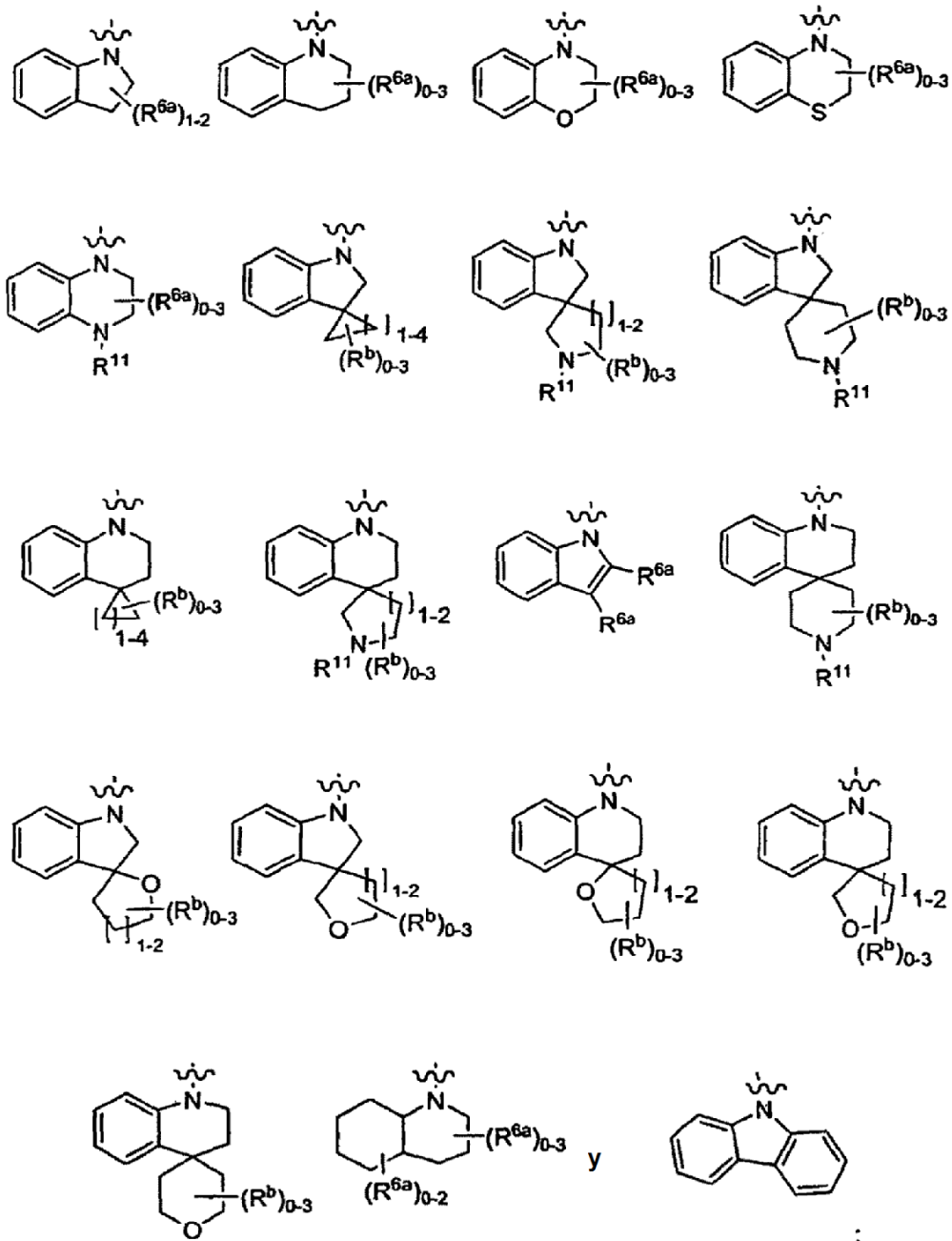




;

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

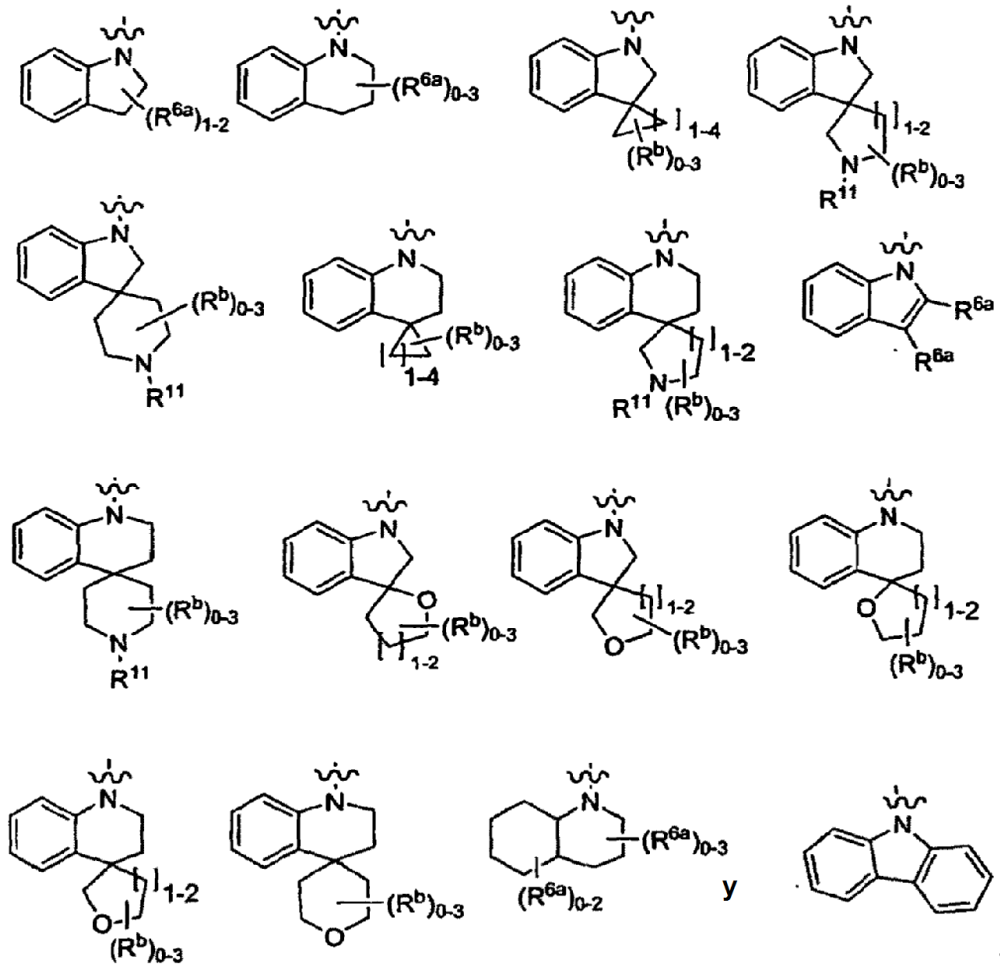
En otra realización, el anillo D se selecciona entre:



;

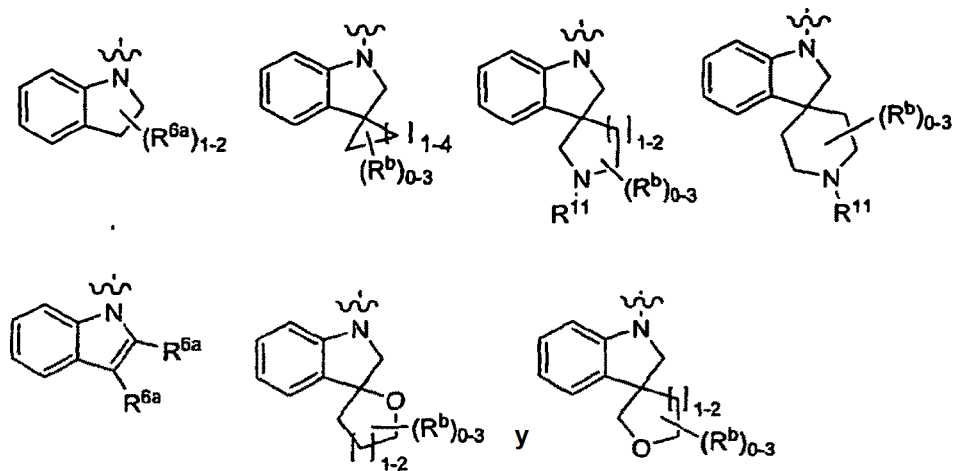
5 en las que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-1 R^{6a} .

En otra realización, el anillo D se selecciona entre:



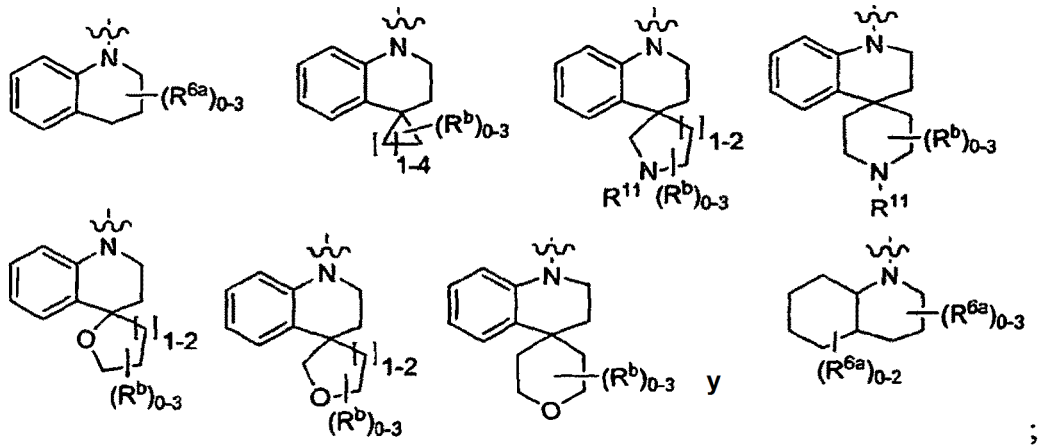
en las que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-1 R^{6a}.

En otra realización, el anillo D se selecciona entre:



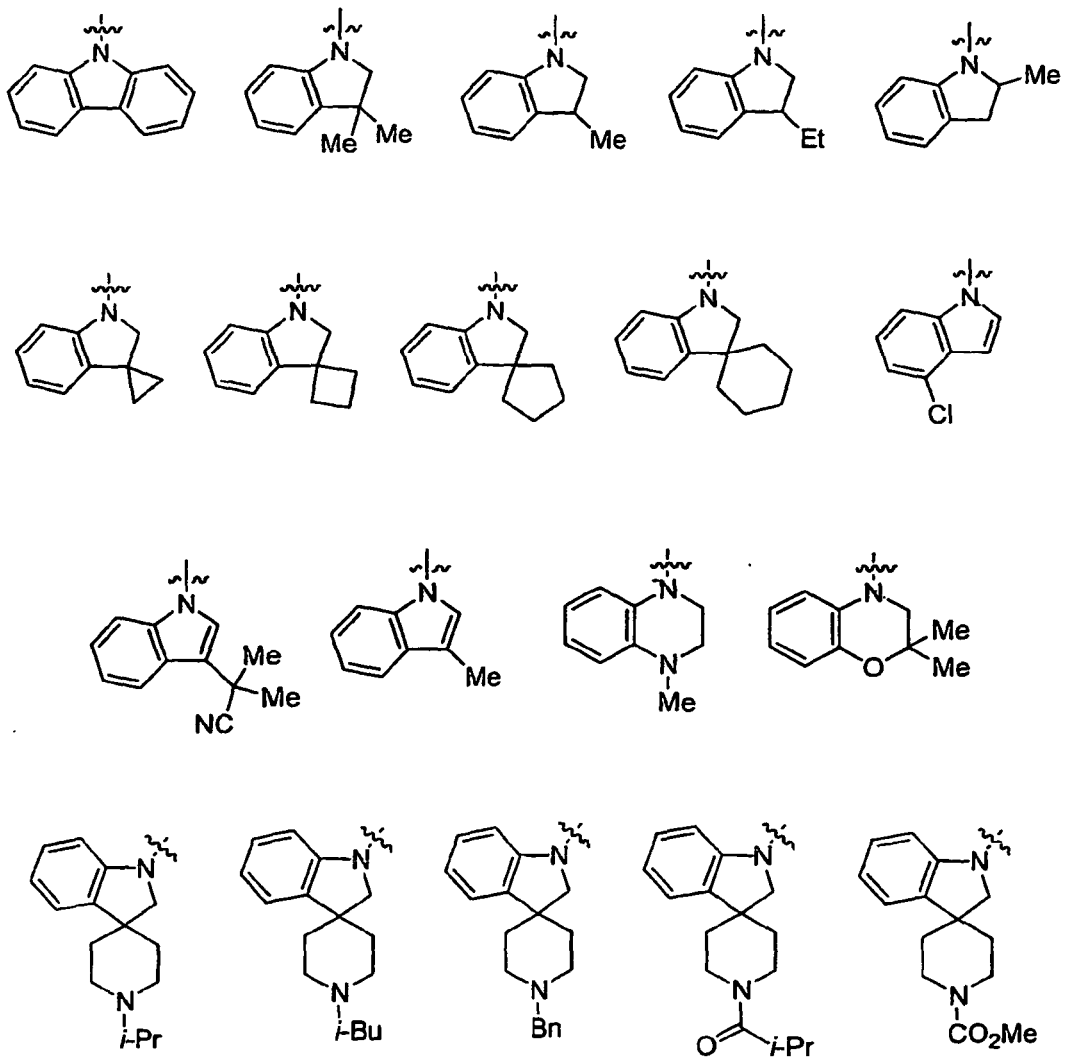
5 en las que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-1 R^{6a}.

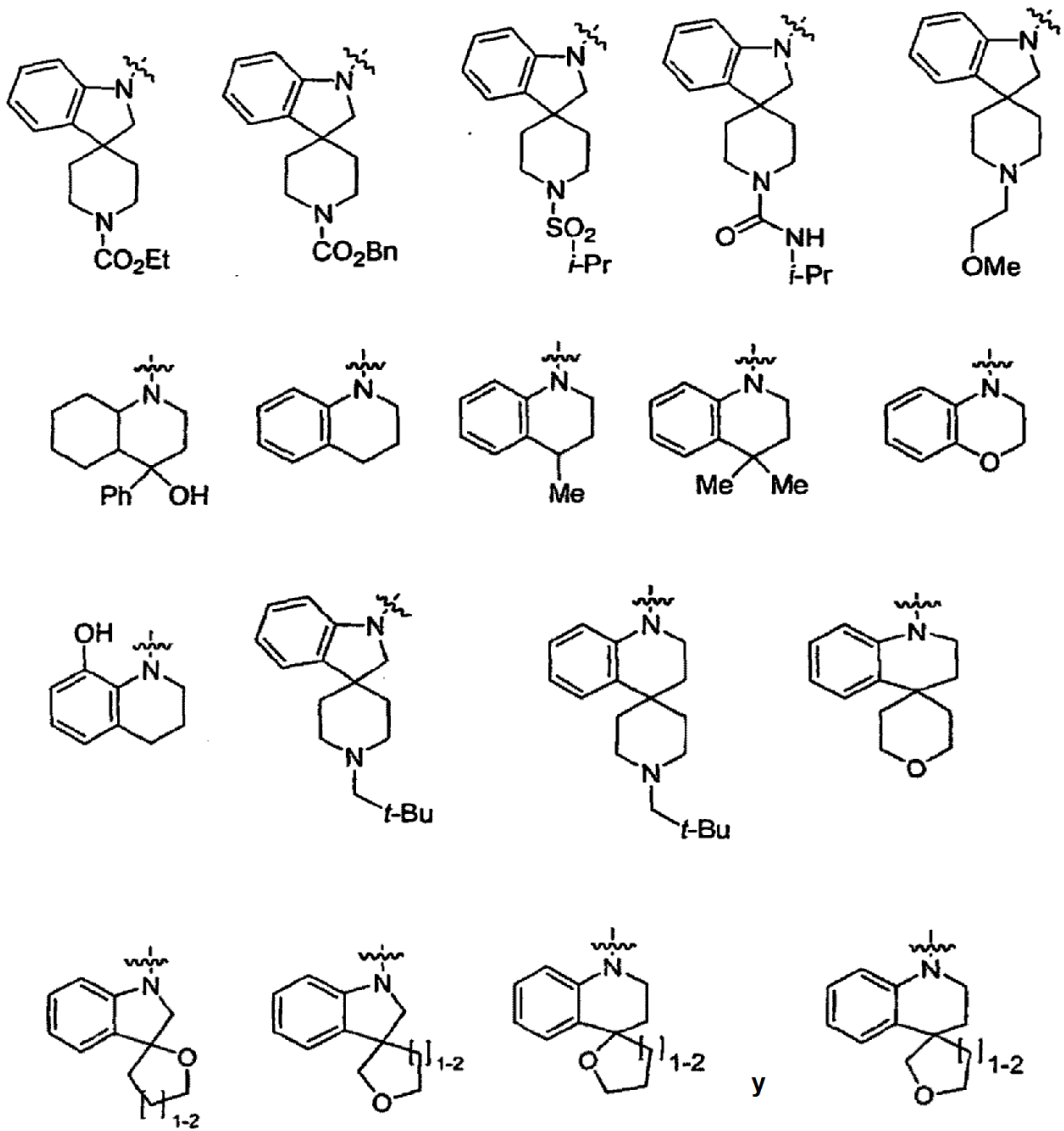
En otra realización, el anillo D se selecciona entre:



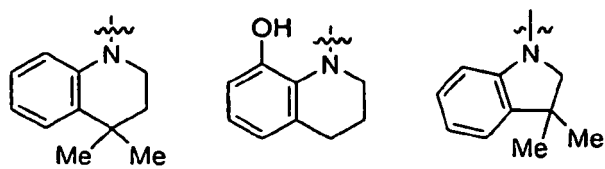
en las que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-1 R^{6a}.

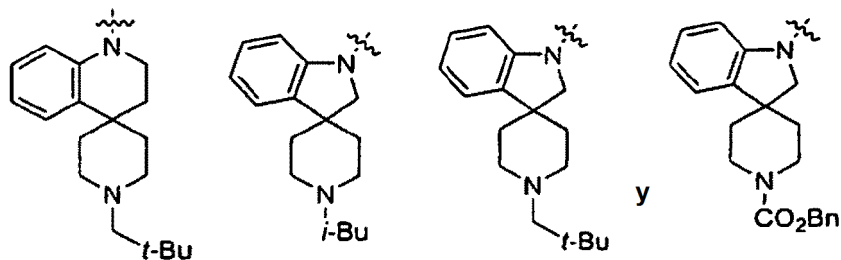
En otra realización, el anillo D se selecciona entre:





En otra realización, el anillo D se selecciona entre:





En otra realización, R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $-(CH_2)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_u-C(O)R^c$, $-(CH_2)_r-CO_2R^c$, $-(CH_2)_u-C(O)NR^{12}R^{13}$, o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^a .

5 En otra realización, R^{12} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo.

En otra realización, R^{13} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo.

En otra realización, R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF_3 , CF_3 , OR^c , SR^c , CN, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$.

En otra realización, R^c es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo.

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

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, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

Además, en el presente documento se desvela un nuevo procedimiento para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Además, en el presente documento se desvela un nuevo intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de desbloqueadores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores del intercambio hidrógeno-sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroescleróticos, 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 la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de sustitución hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes anti ansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y de enfermedades de reflujo gastroesofágico, agentes del crecimiento hormonal y/o secretagogos de hormonas del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que mimetizan el preconditionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

25

En otra realización de la presente invención, el agente (o agentes) terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas de receptores beta-adrenérgicos, antagonistas del receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1 e inhibidores de vasopeptidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores del cofactor II de heparina, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa, inhibidores del factor XIa, e inhibidores de caliceína, o agentes antiplaquetarios seleccionados de bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de receptores activados por proteasa (PAR-1), inhibidores de fosfodiesterasa-III, otros antagonistas de $P2Y_1$, antagonistas de $P2Y_{12}$, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

35

En otra realización de la presente invención, 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 trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de

45

los canales de potasio, un agente reductor de colesterol/lípidos o una combinación de los mismos.

En otra realización de la presente invención, el agente (o agentes) terapéutico adicional se selecciona de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfipirazona, 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.

5

En una realización preferida de la presente invención, el agente (o agentes) terapéutico adicional es un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

10 En una realización preferida de la presente invención, el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario seleccionado de clopidogrel y aspirina o una combinación de los mismos.

En una realización preferida de la presente invención, el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

15

Adicionalmente, se considera un procedimiento para modular la reactividad plaquetaria que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato de los mismos.

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

20

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para tratar un trastorno trombótico y tromboembólico.

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 trombótico o tromboembólico.

25

Un procedimiento para tratar trastornos trombóticos o tromboembólicos puede comprender: administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato de los mismos.

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.

30

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

35

En otra realización de la presente invención se 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 trombótico o tromboembólico.

40

En otra realización de la presente invención el nuevo artículo de fabricación comprende 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.

45

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

50

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

La presente invención incluye todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Debe entenderse que cualquiera y todas de las realizaciones de la presente invención pueden considerarse en su conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia
 5 realización independiente preferida. Adicionalmente, para describir una realización adicional, cualquier elemento de una realización está destinado a combinarse con cualquiera y otros elementos de cualquier realización.

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, tales como por
 10 resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o catalizadores ópticamente activos. Los isómeros geométricos de dobles enlaces, tales como olefinas y dobles enlaces C=N también pueden estar presentes en los compuestos que se desvelan en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los
 15 compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Son objeto las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas geométricas isoméricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específicas. Cuando no se hace mención específica de la configuración (cis, trans o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se tiene por objeto uno cualquiera de los isómeros o una mezcla
 20 de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención se considera que son parte de la presente invención. Cuando se preparan los productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y sales de los mismos, pueden
 25 existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se disponen consecuentemente. Debe apreciarse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que pueden existir, se incluyen dentro de la invención. Los compuestos de la invención pueden estar en forma libre o hidrato.

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

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

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-
 45 óxido (N→O). En los casos en los que hay átomos de carbono cuaternarios en los compuestos de la presente invención, estos pueden reemplazarse por átomos de silicona, a 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 en cada aparición es independiente de su definición en cada aparición diferente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R¹, entonces dicho grupo puede estar sustituido opcionalmente
 50 con hasta tres grupos R¹ y R¹ en cada aparición se selecciona independientemente entre la definición de R¹. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

Como se usa en el presente documento, "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos

- 5 saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₁₀" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metil-pentilo.
- 10 "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y un enlace carbono-carbono insaturado que puede aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂-C₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.
- 15 "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada y un triple enlace carbono-carbono que puede aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂-C₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.
- 20 "Alcoxi" o "alquiloxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C₁-C₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S-, etil-S- y similares.
- 25 "Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y "contraión" se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.
- 30 "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturado tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturado tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.
- 35 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁-C₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.
- 40 Como se usa en el presente documento, "carbociclo" pretende indicar cualquier monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 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]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2] bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo".
- 45 Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que de 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. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.
- 55 Como se usa en el presente documento, el término "arilo", "arilo C₆-C₁₀" o "residuo aromático", pretende indicar un resto aromático que contiene, si se especifica, el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo fenilo o naftilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o bicíclico o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros bicíclico o tricíclico que es saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que consiste en 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 que se han definido anteriormente está condensado a un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados para dar -NO-, -SO- o -SO₂-. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Si se indica específicamente, un átomo de nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, 2*H*-pirrolilo, 3*H*-indolilo, 4-piperidonilo, 4*aH*-carbazol, 4*H*-quinolizínilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolopiridinilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, 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, fen-antridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-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, tetrahidrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 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, tetrahidrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 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 a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1.

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

También se incluyen el anillo condensado y compuestos espiró que contienen, por ejemplo, los carbociclos o heterociclos anteriores.

Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo o heterociclo. Un anillo puentado aparece

cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se apreciará que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector amina" se refiere a cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que es estable para dar un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R⁴-M y R⁷-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base amina con impedimentos estéricos y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores amina que se ajustan a estos criterios incluyen los indicados en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Nueva York (1991) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores amina incluyen, pero sin limitación, los que se indican a continuación: (Fmoc); (1) tipos de acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) tipos de carbamato aromático, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y benciloxycarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamato alifático, tales como terc-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropil-metoxycarbonilo y aliloxycarbonilo; (4) tipos de alquil carbamato cíclico, tales como ciclopentiloxycarbonilo y adamantiloxycarbonilo; (5) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y tipos de trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable.

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

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990.

45 También se proporcionan en el presente documento compuestos marcados con isótopos de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos se reemplazan por un isótopo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ¹³C o por ¹⁴C; y los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio). Dichos compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones o reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana, o para representar compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

50 Los compuestos de la presente invención, después de su preparación, preferentemente se aíslan y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99% del compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se ha descrito en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

55 "Compuesto estable" y "estructura estable" significan que indican un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y 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.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco del mismo. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos,

véase:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 112, en las págs. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
 b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard, en las págs. 113-191 (1991);
 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pág. 1-38 (1992);
 d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 77, pág. 285 (1988); y
 e) N. Kakeya, y col., Chem Phar Bull., Vol. 32, pág. 692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos que se van a hidrolizar en el cuerpo para producir compuestos de la presente invención *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos aparece principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster *per se* esté activo, o en los casos en los que la hidrólisis aparezca en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquil C₁₋₆-bencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcaniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxi C₁₋₆-carboniloxi-alquilo C₁₋₆, por ejemplo metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo, y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

El término "solvato" se refiera a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas disolventes se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluyen tanto solvatos de fase en solución o aislables. Los solvatos ejemplares incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos y similares. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" incluye todas las especies de mamíferos.

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o junto con otros ingredientes activos para inhibir P2Y₁ o para tratar las condiciones o trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de forma simultánea. La combinación de 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, la inhibición de P2Y₁) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos o como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede tener en términos de citotoxicidad inferior, un efecto antitrombótico aumentado, o algunos otros efectos beneficiosos de la combinación en comparación con los componentes individuales.

La expresión "composición farmacéuticamente" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración de agentes activos biológicamente a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores bien conocidos en el ámbito de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se va a formular; el sujeto al que la composición que contiene el agente se va a administrar; la ruta pretendida de administración de la composición; y, la indicación terapéutica a la que se destina. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas de dosificación sólidas y semi-sólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidas por los expertos en la materia. Se encuentran descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores que incluyen en su selección en una diversidad de fuentes disponibles fácilmente, tales como por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., 1990, que se incorpora en el presente documento por

referencia en su totalidad.

Las abreviaturas como 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" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada ("kPa" para kilopascales), "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "EM" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopia de masas de ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "CL-EM" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectrometría de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para 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 denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
i-PrOH	isopropanol
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Bu	butilo
iBu o i-Bu	isobutilo
Pr	propilo
iPr o i-Pr	isopropilo
t-Bu	butilo terciario
AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
EtOAc	acetato de etilo
ADP	adenosina difosfato
2MeS-ADP	2-metilto adenosina difosfato
ADNc	DNA complementario
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIC	o diisopropilcarbodiimida
DIPCDI	
DIEA	dietilpropil amina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
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 etilendiaminatetraacético
FBS	Suero Fetal Bovino
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxina-1-etanosulfónico
LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	o ácido meta-cloroperbenzoico
MCPBA	
OMs	mesilato, metanosulfonato
OTf	triflato, trifluorometanosulfonato
OTs	tosilato, para-toluenosulfonato
D-PBS	Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
Pd/C	paladio sobre carbono
SCX	Intercambiador de Cationes Fuerte
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano

15

Las proporciones de solución expresan una relación de volumen, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre

gel de sílice de acuerdo con el método de Still (Still, W. C. y col. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923). Como alternativa, la cromatografía ultrarrápida se realizó sobre un Sistema ISCO CombiFlash™ Sq16x usando cartuchos prerellenados de SiO₂ eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo.

Síntesis

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones en los mismos como se aprecia por los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se van a realizar. Se apreciará por los expertos en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. A veces, esto requerirá una determinación para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.
- 10
- 15 Puede encontrarse un compendio particularmente útil de procedimientos sintéticos que pueden aplicarse a la preparación de compuestos de la presente invención en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH: Nueva York, 1989. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos descritos a continuación, se apreciará que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se elige que sean las condiciones convencionales para esa reacción, que deben reorganizarse fácilmente por un experto en la materia. Serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción y después deberán usarse procedimientos alternativos.

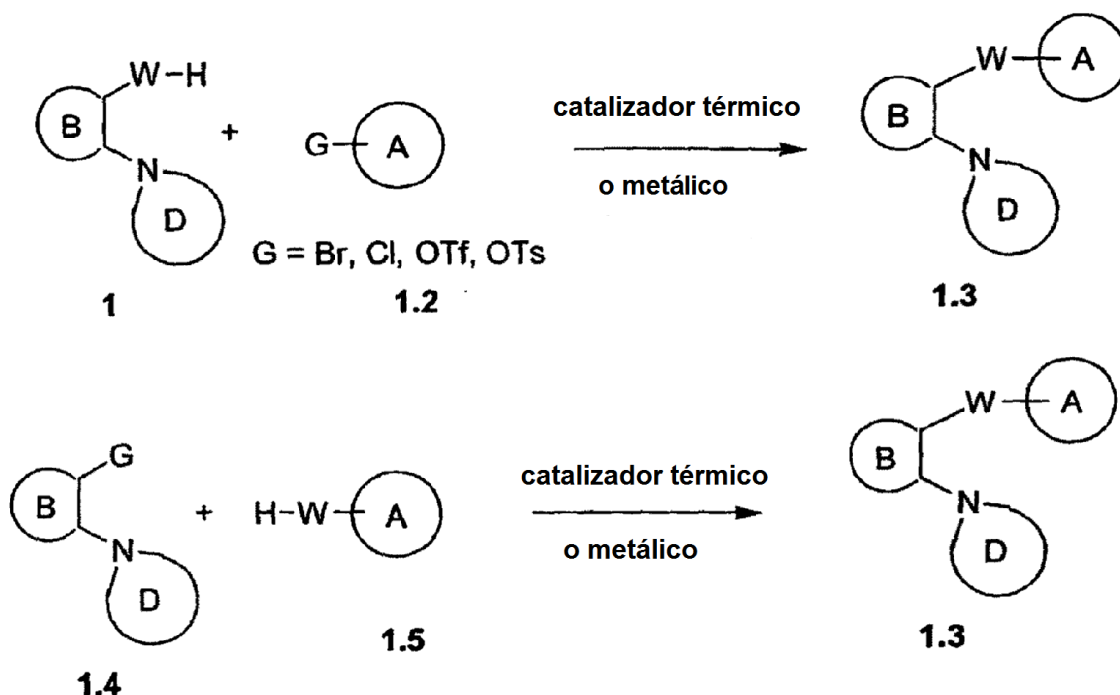
20 También se reconocerá que otra consideración principal en el planteamiento de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe autoritario que describe las muchas alternativas para el facultativo preparado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley y Sons, 1991).

25 La Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/126,567 (Publicación N° US20050261244A1), presentada el 10 de mayo de 2005, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/038.862 (Publicación N° US20050203146A1), presentada el 19 de enero de 2005 desvelan preparaciones de materiales de partida e intermedios que pueden utilizarse en la fabricación de compuestos de la presente invención.

30 El Esquema 1 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 1.1, en la que X, por ejemplo, es una especie de nitrógeno u oxígeno nucleófila. El acoplamiento de los intermedios de la fórmula 1.1 con intermedios de fórmula 1.2, en la que G, por ejemplo, es un haluro o tosilato puede realizarse térmicamente mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica a temperaturas entre -78 °C y 250 °C en una diversidad de disolventes, tales como tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o dioxano proporciona compuestos de fórmula 1.3.

40

Esquema 1

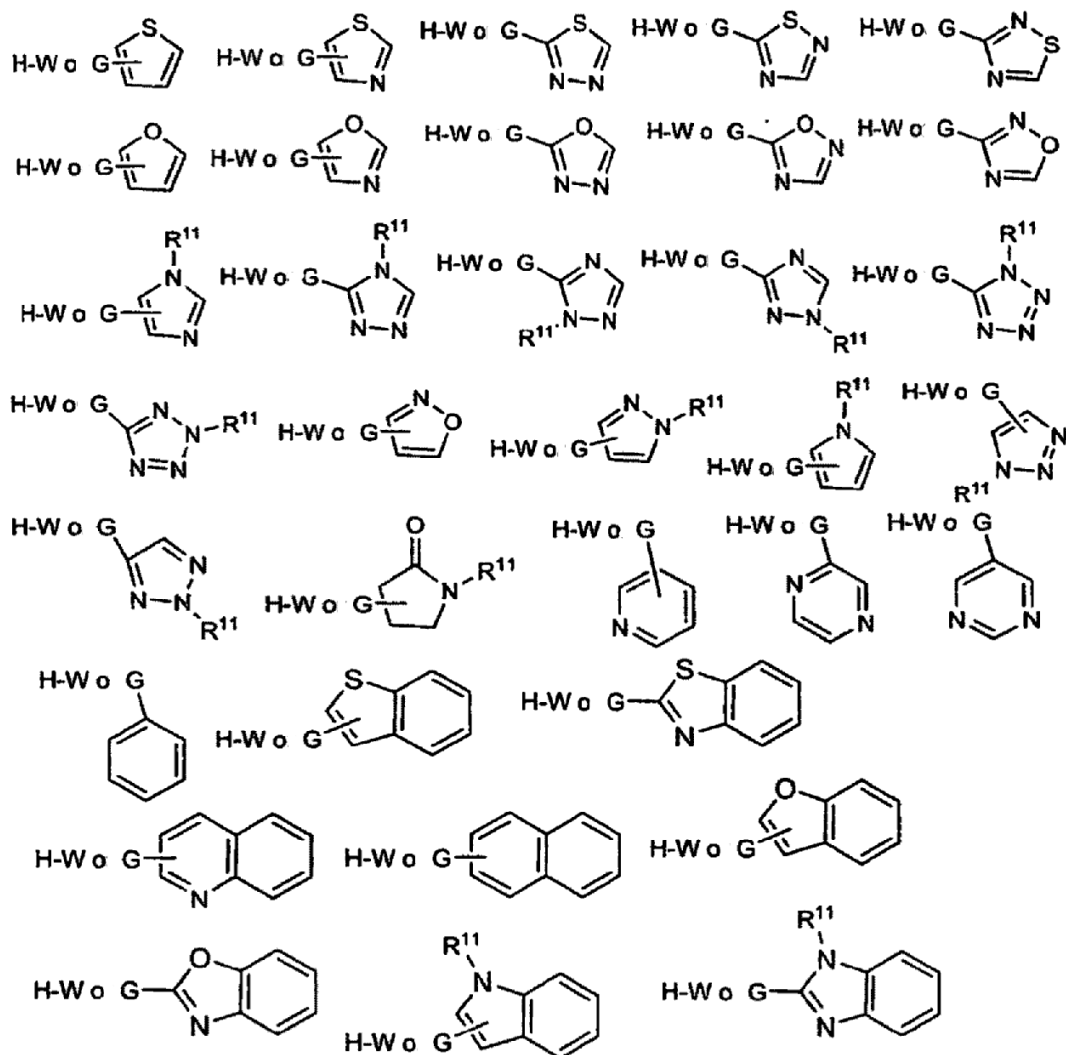


por ejemplo $G = \text{haluro, OTf, B(OH)}_2, \text{B(O-alkyl)}_2, \text{Sn(alkyl)}_3$

Como alternativa, el acoplamiento de intermedios de fórmula 1.1 con intermedios de fórmula 1.2 en la que G, por ejemplo, es haluro, tosilato, ácido borónico, éster boronato o trialquilestannano puede realizarse usando acoplamientos catalizados por metales conocidos por un experto en la materia de síntesis orgánica o descritos en el presente documento a temperaturas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $250\text{ }^\circ\text{C}$ en una diversidad de disolventes, tales como tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o dioxano proporciona compuestos de fórmula 1.3. Una diversidad de ejemplos de dichos acoplamientos catalizados por metales se proporcionan en la siguiente bibliografía: 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 normalmente es paladio o níquel complejoado con ligandos, tales como una difosfina o un ferroceno. Las estructuras de fórmula 1.2 o las estructuras de fórmula 1.5 se ilustran en el Esquema 1.

De una forma similar a la que se ha descrito anteriormente, los intermedios de fórmula 1.4 y fórmula 1.5 pueden acoplarse para proporcionar compuestos de fórmula 1.3. Los intermedios de fórmula 1.1, 1.2, 1.4 y 1.5 están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado por procedimientos conocidos por un experto en la materia de síntesis orgánica o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado a través de esquemas y ejemplos proporcionados en el presente documento.

Figura 1



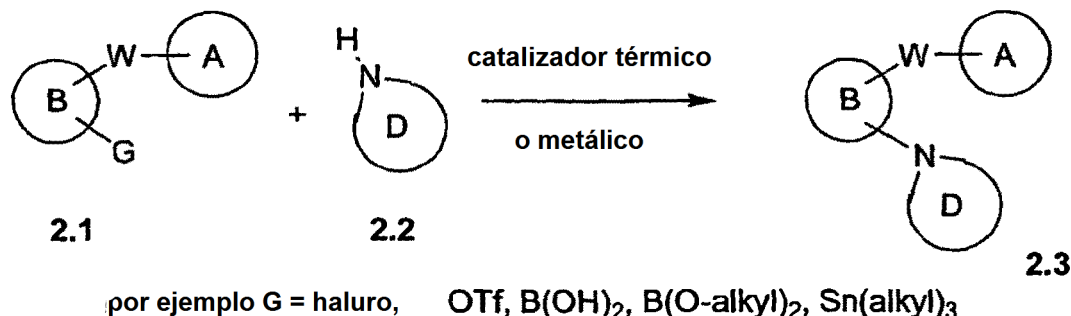
G= Br, Cl, OTf etc. W-H = NH₂ o OH;
todos los heterociclos están además opcionalmente sustituidos.

El Esquema 2 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 2.1, en la que G, por ejemplo, es un haluro o tosilato. El acoplamiento de intermedios de fórmula 2.1 con aminas cíclicas de fórmula 2.2 puede realizarse térmicamente mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de síntesis orgánica a temperaturas entre -78 °C y 250 °C en una diversidad de disolventes, tales como 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, en la que G, por ejemplo, es un haluro, tosilato, ácido borónico, éster boronato o trialquilestanano con intermedios de amina cíclica de fórmula 2.2 puede realizarse usando acoplamientos catalizados por metales conocidos por un experto en la 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 tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida o dioxano, proporciona compuestos de la invención de fórmula 2.3. Se proporcionan una diversidad de ejemplos de dichos acoplamientos catalizados por metales en la siguiente bibliografía: 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.

Los intermedios de fórmula 2.1, 2.2 y 2.3 están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado o mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de síntesis orgánica o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado a través de esquemas y ejemplos

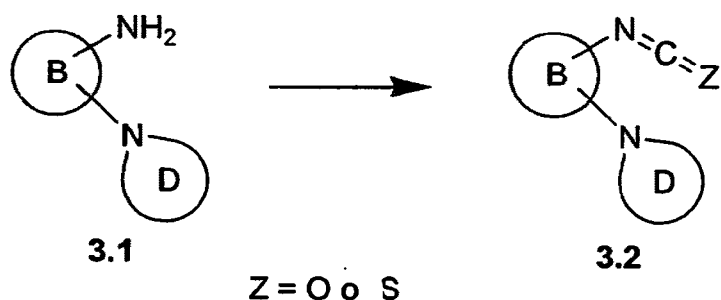
proporcionados en el presente documento.

Esquema 2



5 El Esquema 3 representa una preparación del intermedio **3.2** de isocianato o isotiocianato clave. Las anilinas **3.1**, preparadas de acuerdo con los Esquemas 4 y 5, pueden tratarse con un fosgeno o un equivalente de tiosfosgeno en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, dicloroetano o tolueno, para producir el isocianato o isotiocianato correspondiente. Los equivalentes de fosgeno o tiosfosgeno incluyen difosgeno, trifosgeno, carbonil diimidazol, cloroformiato de triclorometilo y carbonato de disuccinimidilo o O,O-dipiridin-2-il éster del ácido tiocarbónico, 1,1'-tiocarbonildi-2,2'-piridona, disulfuro de carbono, tiocarbonil-diimidazol y tiosfosgeno.

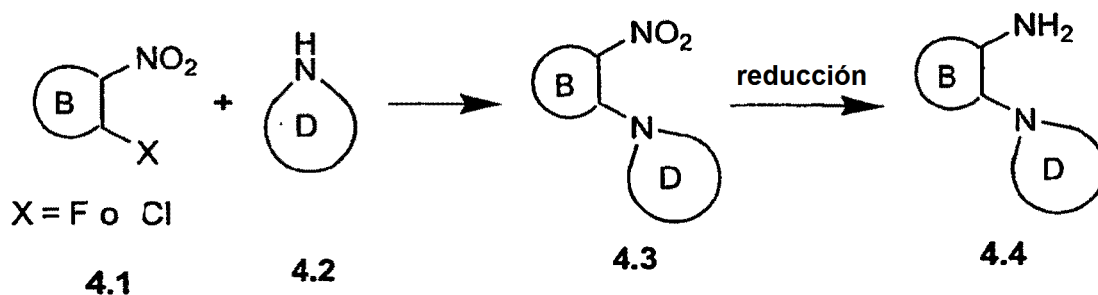
10 Esquema 3



15 Esquema 4 representa una posible preparación de derivados de amino **4.4**, que se desarrolla mediante sustitución nucleófila aromática seguida de reducción. Los derivados nitro arilo o los derivados nitro heteroarilo **4.1**, 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 la materia de la síntesis orgánica. Pueden hacerse reaccionar con cíclicos **4.2** que contienen NH como nucleófilos para proporcionar los compuestos **4.3** correspondientes. Las condiciones típicas de reacción implican la reacción de un nucleófilo y un derivado halonitroaril/heteroarilo en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF, tolueno, dioxano o n-butanol, o en una condición pura, en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, terc-butóxido o DIEA, etc. La temperatura de reacción normalmente está entre la temperatura ambiente y la condición de reflujo. Las condiciones de reacción pueden seleccionarse en base a la nucleofilicidad del **4.2** y/o la diferencia de halógenos. La irradiación por microondas y/o el calentamiento a una mayor temperatura también puede usarse para acelerar la velocidad de reacción. Por ejemplo, cuando **4.2** es un derivado de tetrahydroquinolina, la reacción de S_NAr puede realizarse con **4.1** y **4.2** puros en presencia de 2,4,6-colidina a 250 °C en irradiación por microondas.

25

Esquema 4



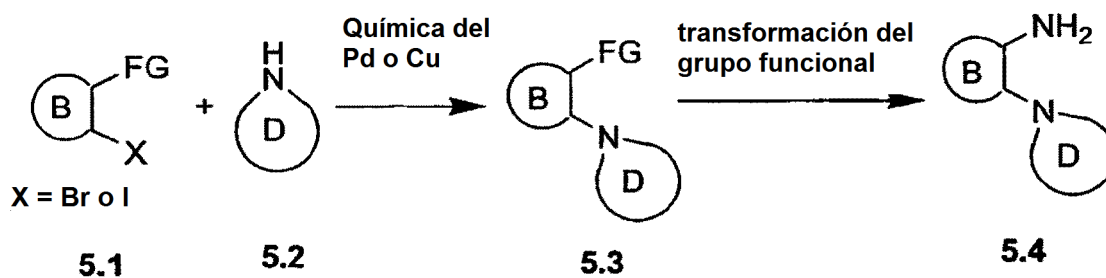
Tras la sustitución nucleófila aromática, el derivado de nitró 4.3 resultante puede reducirse para dar la anilina correspondiente. Las condiciones típicas incluyen hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio o platino. Otras condiciones incluyen tratamiento con agentes de reducción, tales como SnCl_2 o polvo de cinc con cloruro de amonio.

5

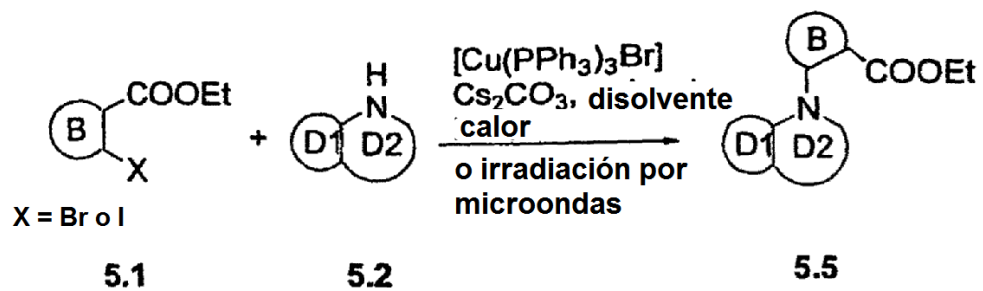
Los intermedios 5.4 pueden sintetizarse a través de la química del Cu o Pd (para un documento de revisión, véase, Angew. Chem. Int. Ed. 42, 5400-5449) entre haluros de arilo 1,2-sustituido/heteroarilo y cíclicos 5.3 que contenían NH seguido de la desprotección o la transformación funcional como se ilustra en el Esquema 5. También puede usarse irradiación por microondas para acelerar la velocidad de reacción en la etapa de acoplamiento al usar la química del Pd o Cu.

10

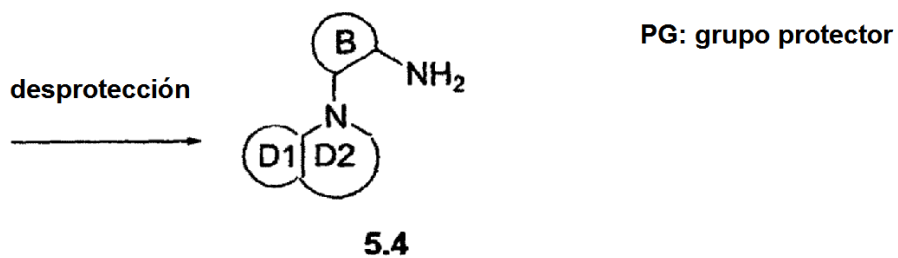
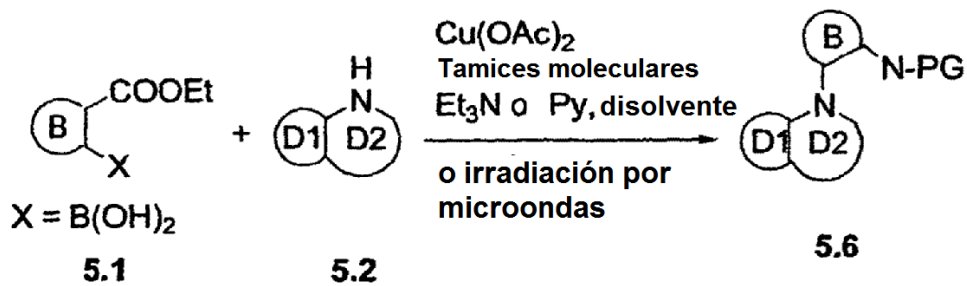
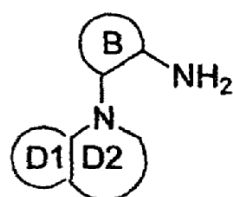
Esquema 5

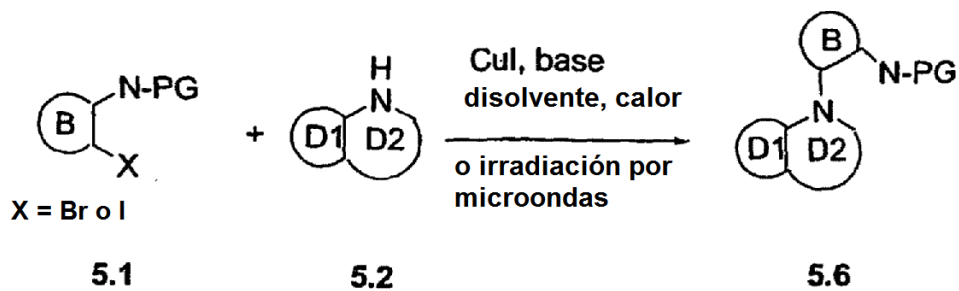


FG: grupo funcional

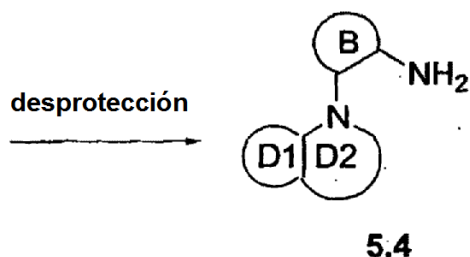
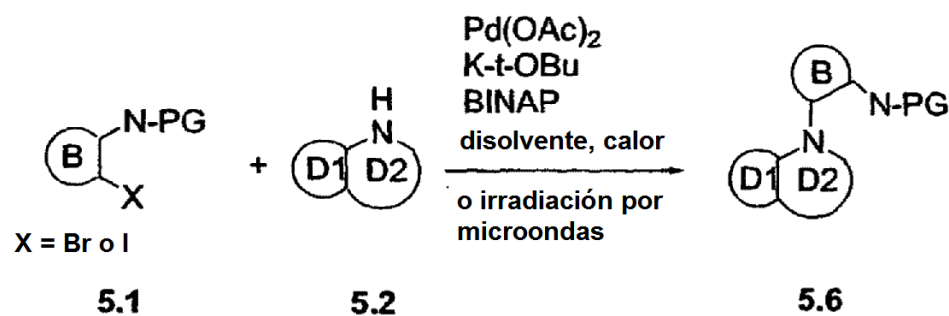
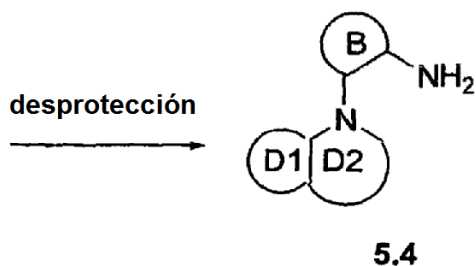


1. NaOH, EtOH
2. DPPA, Et₃N
3. O-R
4. Desprotección



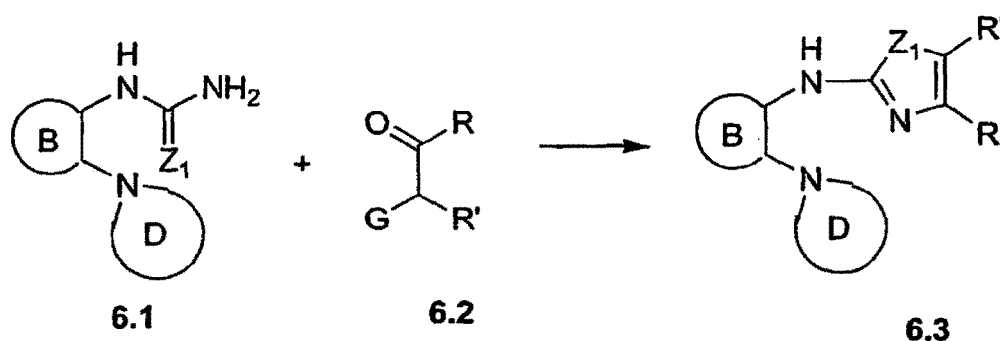


PG: grupo protector



El Esquema 6 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A se funcionaliza a partir de intermedios de fórmula 6.1 en la que Z es un nitrógeno o azufre. El tratamiento del intermedio 6.1 con reactivos, tales como α -halocetonas o α -haloaldehídos, o reactivos equivalentes, en un disolvente tal como etanol con o sin una base, tal como 2,6-lutidina o NaOAc, a temperaturas entre 0 °C a 110 °C proporciona compuestos de fórmula 6.3. (Química similar para Z = azufre descrito en: Udupudi, V. T. y col. Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 1986, 25B(12), 1269-72, Singh, S. P.; y col. Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 1985, 248(1), 119-23).

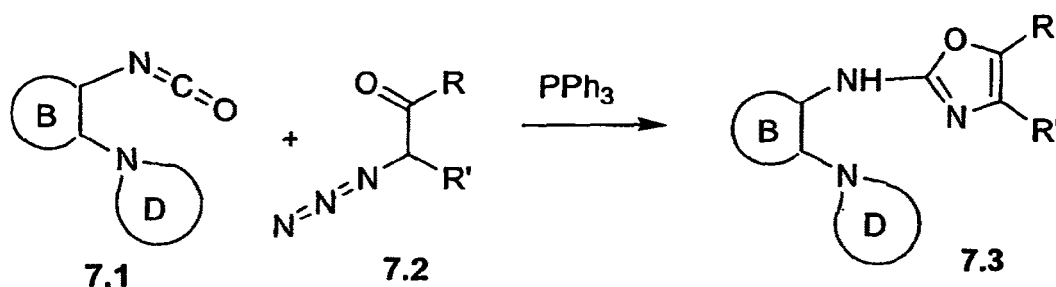
Esquema 6



por ejemplo $Z_1 = \text{S}$ o NH , y $\text{G} = \text{haluro}$, OTf , OMs

El Esquema 7 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un oxazol sustituido a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 7.1. El tratamiento del intermedio 7.1 con reactivos, tales como α -azidocetonas o α -azidoaldehídos o un reactivo equivalente, y trifetilfosfina, o un reactivo equivalente, en un disolvente, tal como tolueno o DMF a temperaturas entre 0 °C a 150 °C proporciona compuestos de fórmula 7.3. Pueden prepararse α -azidocetonas y α -azidoaldehídos mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la química sintética a partir de las α -halocetonas o α -haloaldehídos correspondientes disponibles en el mercado, o reactivos equivalentes.

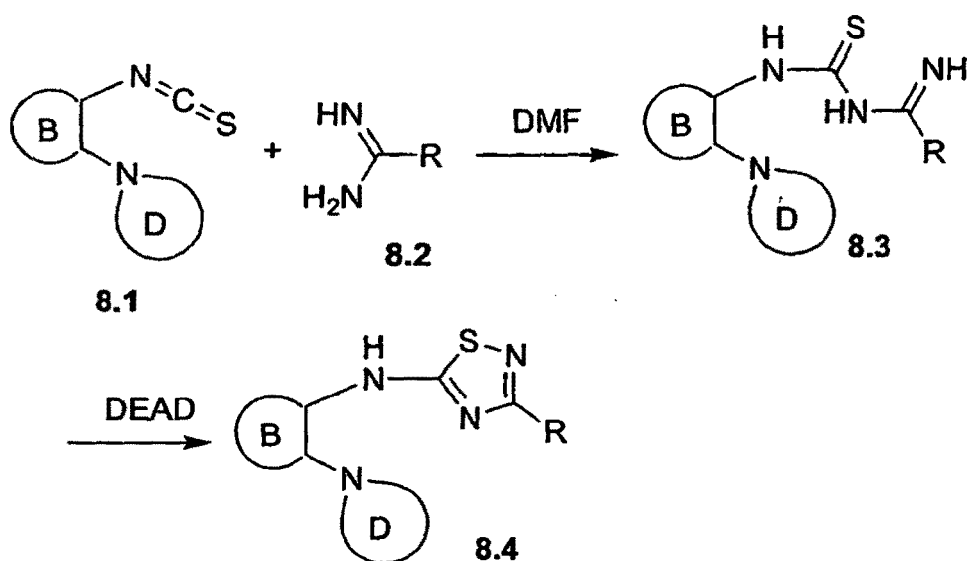
10 Esquema 7



El Esquema 8 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un 1,2,4-tiadiazol sustituido a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 8.1. El tratamiento del intermedio 8.1 con amidinas de fórmula 8.2 en un disolvente, tal como dimetilformamida a temperaturas entre 70 °C a 120 °C proporciona intermedios de fórmula 8.3. El tratamiento de intermedios de fórmula 8.3 con DEAD (M. Furukawa y col., Synthesis, 1990, 1020-1023), o un reactivo equivalente, en un disolvente tal como etanol o acetonitrilo, a temperaturas entre 0 °C a 70 °C proporciona los compuestos de fórmula 8.4. Las amidinas 8.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la química sintética (tal como se describe en M. Anbazhagan, D.W. Boykin, C. E. Stephens, Synthesis, 2003, 2467-2469).

20

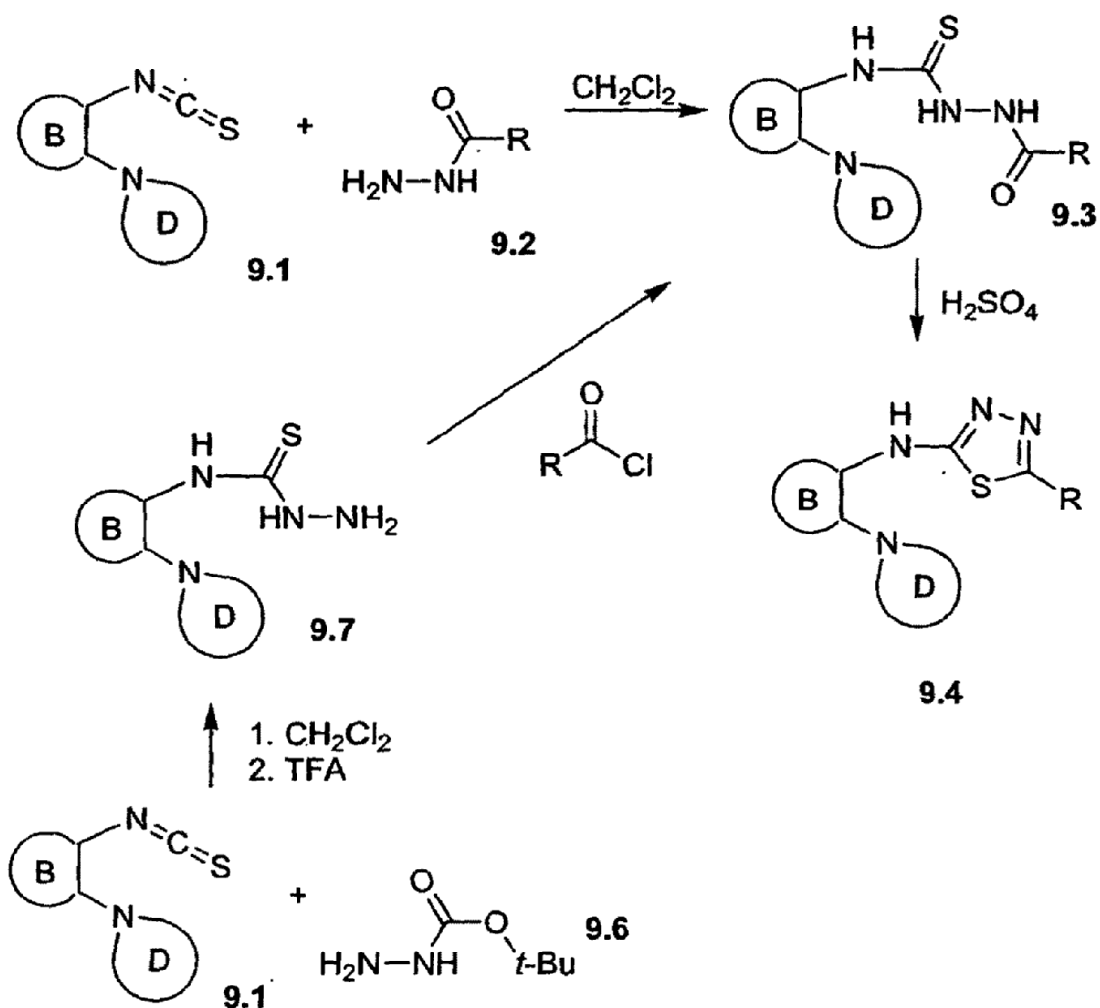
Esquema 8



El Esquema 9 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un 1,3,4-tiadiazol sustituido a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 9.1. El tratamiento del intermedio de tiosocianato 9.1 con acilhidrazidas de fórmula 9.2 en un disolvente, tal como diclorometano, a temperaturas entre 0 °C a 50 °C proporciona los intermedios de fórmula 9.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 9.3 con un ácido, tales como ácido sulfúrico puro o un reactivo equivalente, a temperaturas entre 0 °C a 20 °C proporciona los compuestos de fórmula 9.4. Las acilhidrazidas de fórmula 9.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo o reactivos equivalentes mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la química sintética.

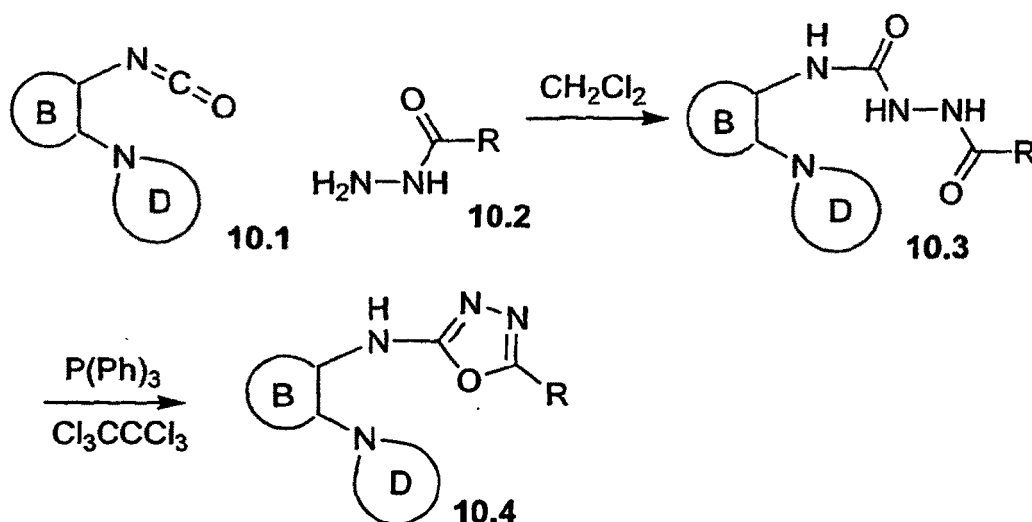
Como alternativa, los compuestos de fórmula 9.4 pueden prepararse por tratamiento del intermedio 9.1 con carbazato de terc-butilo 9.6, o un reactivo equivalente, en un disolvente, tal como diclorometano a temperaturas entre 0 °C a 50 °C. La posterior eliminación del terc-butoxicarbonilo con un ácido, tal como TFA, en un disolvente tal como diclorometano, proporciona intermedios de fórmula 9.7. El tratamiento de los intermedios de fórmula 9.7 con un cloruro de acilo, o un reactivo de acilación adecuadamente activado similar, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 °C a 50 °C proporciona los intermedios de la fórmula 9.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 9.3 con un ácido tal como ácido sulfúrico puro, o un reactivo equivalente, tal como ácido trifluoroacético, a temperaturas entre 0 °C a 20 °C proporciona compuestos de fórmula 9.4.

Esquema 9



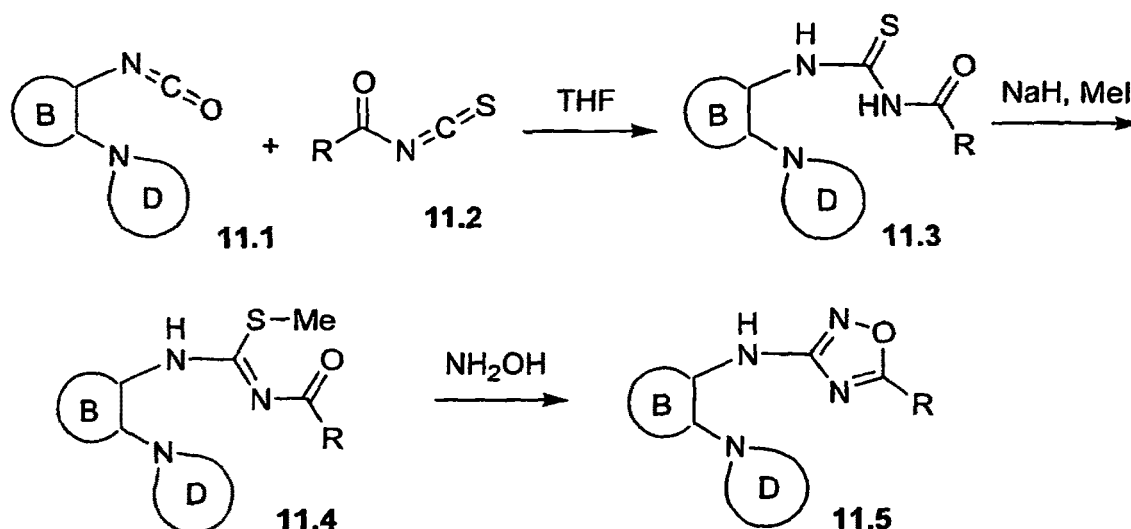
El Esquema 10 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un 1,3,4-oxadiazol sustituido a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 10.1. El tratamiento del intermedio de isocianato 10.1 con acilhidrazidas de fórmula 10.2 en un disolvente, tal como tetrahydrofurano a temperaturas entre 20 °C a 65 °C proporciona los intermedios de fórmula 10.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 10.3 con trifenilfosfina, o un reactivo equivalente, en un disolvente, tal como hexacloroetano, con una base, tal como trietilamina, a temperaturas entre 0 °C a 50 °C proporciona compuestos de fórmula 10.4. Las hidrazidas de acilo de fórmula 10.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo o reactivos equivalentes mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la química sintética.

Esquema 10



El Esquema 11 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un 1,2,4-oxadiazol sustituido a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 11.1. El tratamiento de los intermedios de fórmula 11.1 con isotiocyanatos de acilo de fórmula 11.2 en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $70\text{ }^\circ\text{C}$ proporciona los intermedios de fórmula 11.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 11.3 con una base, tal como hidruro sódico, seguido de tratamiento con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, en un disolvente, tal como THF, a temperaturas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $70\text{ }^\circ\text{C}$ proporciona los intermedios de fórmula 11.4. El tratamiento de los intermedios de fórmula 11.4 con hidroxilamina en un disolvente tal como, por ejemplo, THF a temperaturas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$ proporciona compuestos de fórmula 11.5 (T.G.M. Dhar y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3125). Los isotiocyanatos de acilo de fórmula 11.2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo o reactivos equivalentes mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la química sintética.

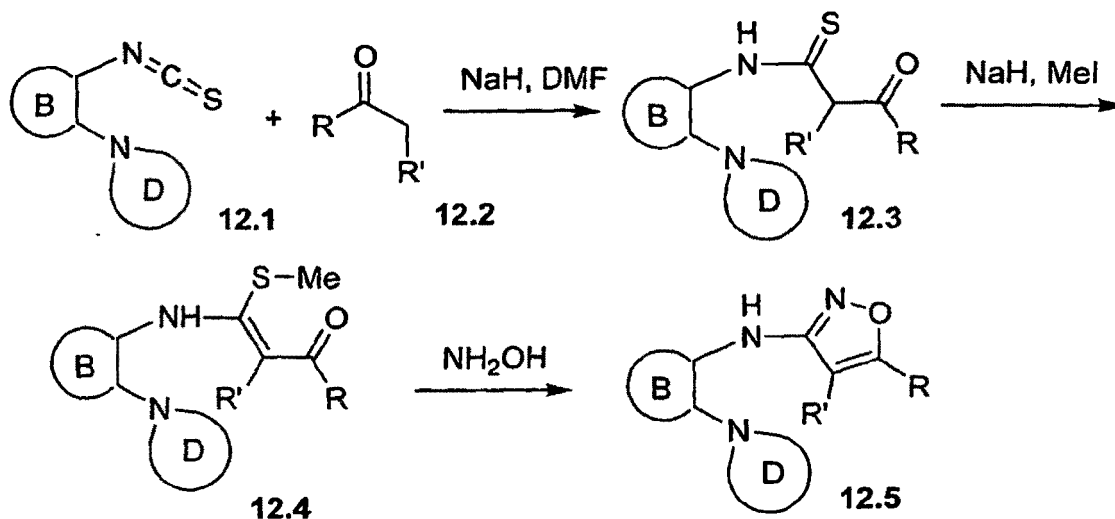
Esquema 11



El Esquema 12 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un isoxazol sustituido a partir de intermedios funcionalizados de fórmula 12.1. El tratamiento de cetonas o aldehídos de fórmula 12.2 con una base tal como hidruro sódico, en un disolvente tal como dimetilformamida, a temperaturas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$ con la posterior adición de intermedios de isotiocyanato de fórmula 12.1 proporciona los intermedios de fórmula 12.3. El tratamiento de los intermedios de fórmula 12.3 con una base tal como hidruro sódico, seguido de tratamiento con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, en un disolvente tal como THF, a temperaturas

entre -78 °C a 70 °C proporciona los intermedios de fórmula **12.4**. El tratamiento de los intermedios de fórmula **12.4** con hidroxilamina en un disolvente, tal como dimetilformamida, a temperaturas entre -78 °C a 70 °C proporciona compuestos de fórmula **12.5**. Las cetonas y aldehídos de fórmula **12.2** están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de acilo, alcoholes o reactivos equivalentes mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la química sintética.

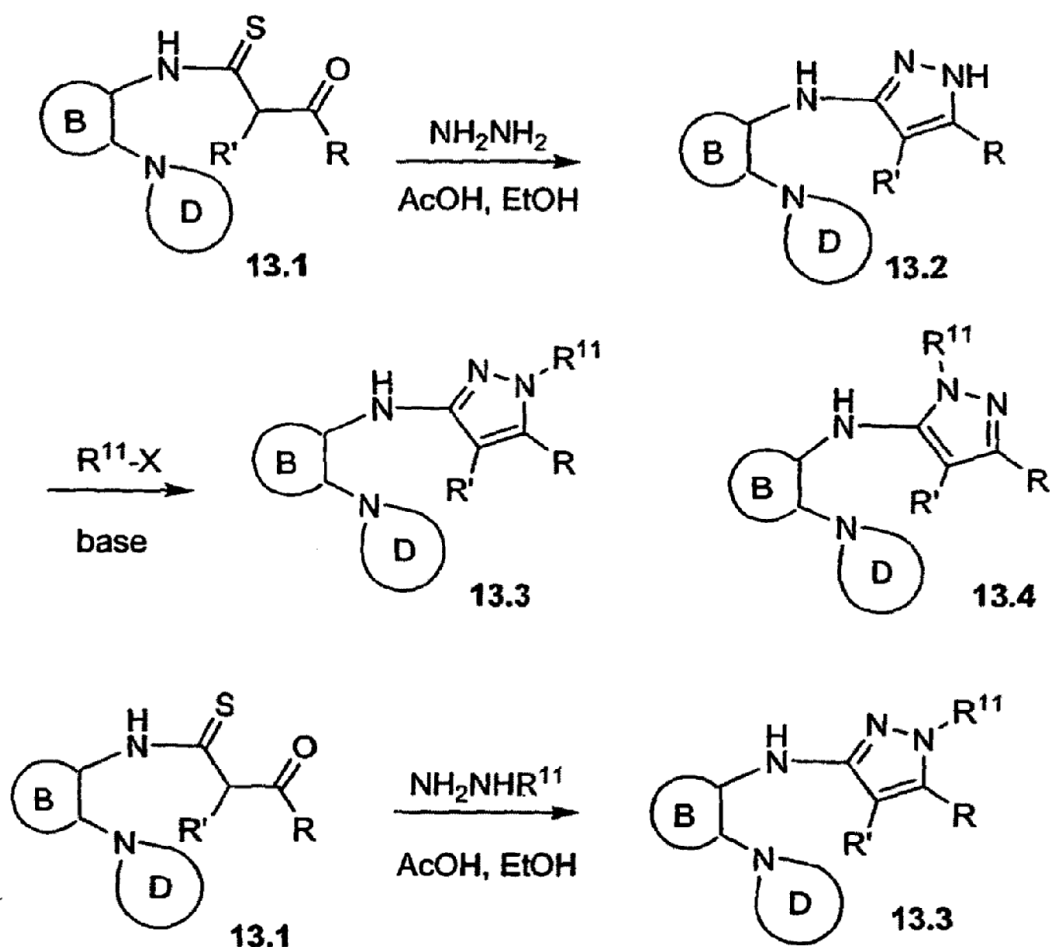
Esquema 12



El Esquema 13 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un pirazol sustituido a partir de intermedios funcionalizados de fórmula **13.1** (intermedio **12.3** como se ha descrito previamente). El tratamiento de los intermedios de fórmula **13.1** con hidrazina, o un reactivo equivalente, en presencia de un ácido tal como ácido acético, en un disolvente tal como etanol, a temperaturas entre 20 °C a 70 °C proporciona compuestos de fórmula **13.2**. El tratamiento de **13.2** con una base tal como LDA o NaH seguido de la adición de un reactivo de alquilación en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida proporciona compuestos de fórmula **13.3** y **13.4**.

Como alternativa, el tratamiento del intermedio **13.1** con reactivos, tales como hidrazidas sustituidas con alquilo, arilo o heteroarilo en presencia de un ácido tal como ácido acético, en un disolvente tal como etanol, proporciona compuestos de fórmula **13.3**.

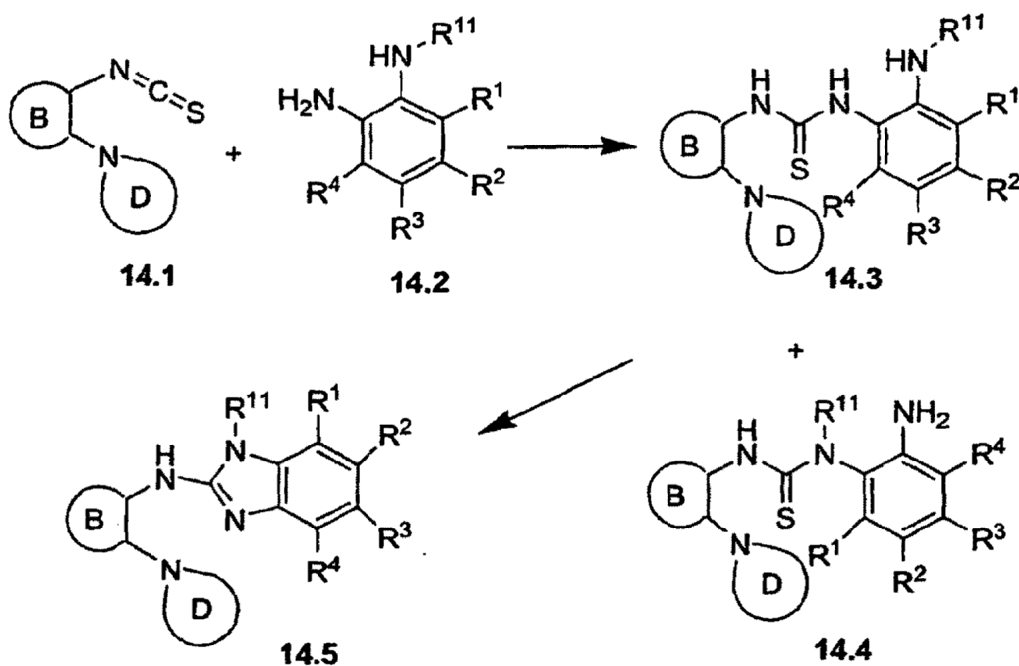
Esquema 13



El Esquema 14 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un benzimidazol sustituido a partir del intermedio de isotiocianato **14.1** clave. Las anilinas sustituidas con 2-amino están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica. La reacción del tiocianato **14.1** con la anilina sustituida con 1-amino **14.2** típicamente aparece a temperaturas entre 20 °C y 60 °C en una diversidad de disolventes, tales como tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano o dioxano. La reacción conduce a dos tioureas isoméricas **14.3** y **14.4**, que en la que ambas pueden reaccionar posteriormente para producir un isómero individual de un benzimidazol **14.5**. La transformación de la tiourea en un imidazol puede conseguirse con reactivos de carbodiimida a ta en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, dicloroetano o dimetilformamida. Los reactivos de carbodiimida adecuados incluyen EDC, DCC o DIC. Los procedimientos alternativos para convertir **14.4** en **14.5** incluyen tratar **14.4** con óxido de mercurio de color amarillo y azufre en etanol en ebullición o tratar **14.4** con yoduro de metilo en etanol.

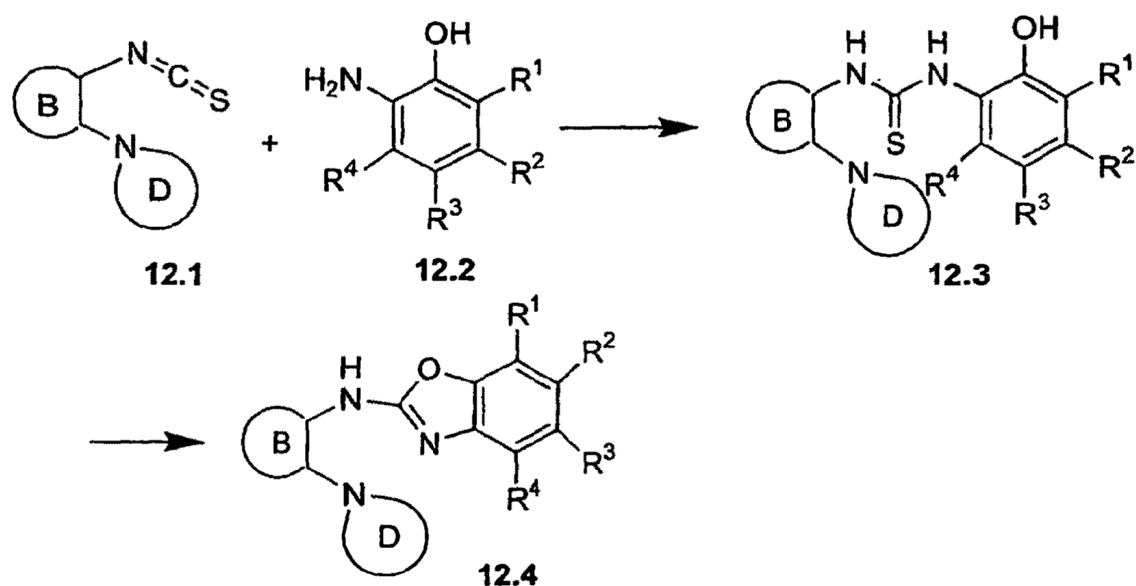
15

Esquema 14



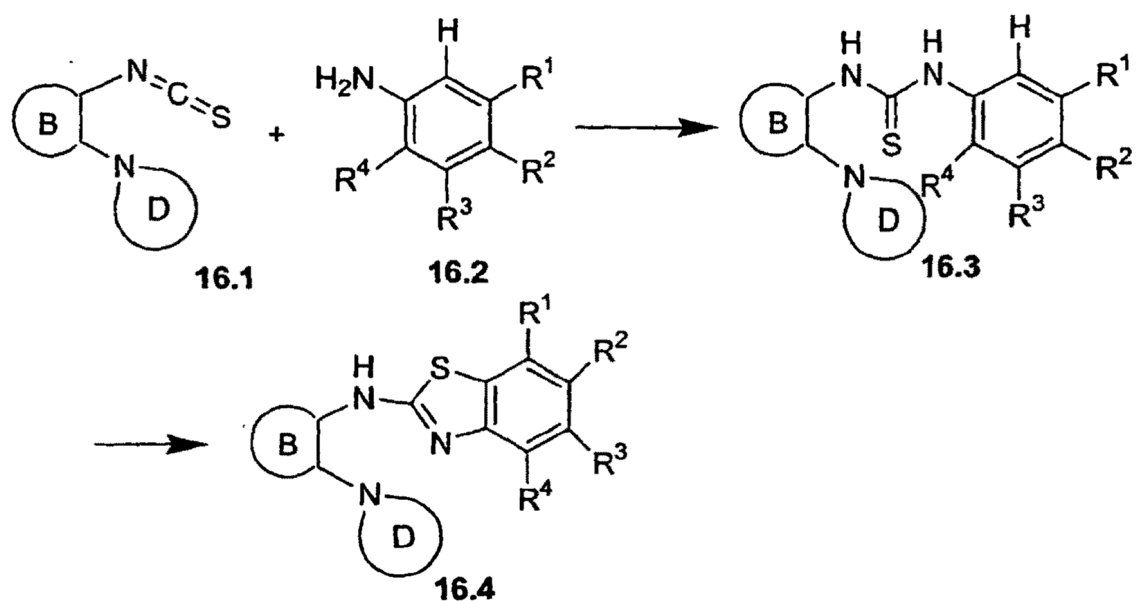
El Esquema 15 describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un benzoxazol sustituido a partir del intermedio de isotiocianato **15.1** clave. Los fenoles sustituidos con 2-amino están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica. La reacción del tiouisocianato **15.1** con la anilina sustituida con 1-amino **15.2** típicamente aparece a temperaturas entre 20 °C y 60 °C en una diversidad de disolventes, tales como tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano o dioxano. La reacción conduce a una tiourea **15.3**, que puede hacerse reaccionar posteriormente para producir un benzoxazol **15.4**. La transformación de la tiourea en el benzoxazol puede conseguirse con reactivos de carbodiimida a ta en un disolvente orgánico, tales como diclorometano, dicloroetano o dimetilformamida. Los reactivos de carbodiimida adecuados incluyen EDC, DCC o DIC. Los procedimientos alternativos para convertir **15.3** en **15.4** incluyen tratar **15.3** con óxido de mercurio en metanol o tratar **15.3** con yoduro de metilo en etanol.

Esquema 15



El Esquema 16-a describe la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un benzotiazol sustituido a partir del intermedio de isotiocianato **16.1** clave. Las anilinas sustituidas, tales como **16.2** están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica a partir de materiales disponibles en el mercado. La reacción del tioisocianato **16.1** con la anilina sustituida **16.2** típicamente aparece a temperaturas entre 20 °C y 60 °C en una diversidad de disolventes, tales como tetrahidrofurano, etanol, dicloroetano o dioxano. La reacción conduce a una tiourea **16.3**, que puede hacerse reaccionar posteriormente para producir un benzotiazol **16.4**. La transformación de la tiourea para dar el benzotiazol puede conseguirse por tratamiento con cloruro de tionilo puro o por tratamiento con bromo en un disolvente, tal como ácido acético o cloroformo.

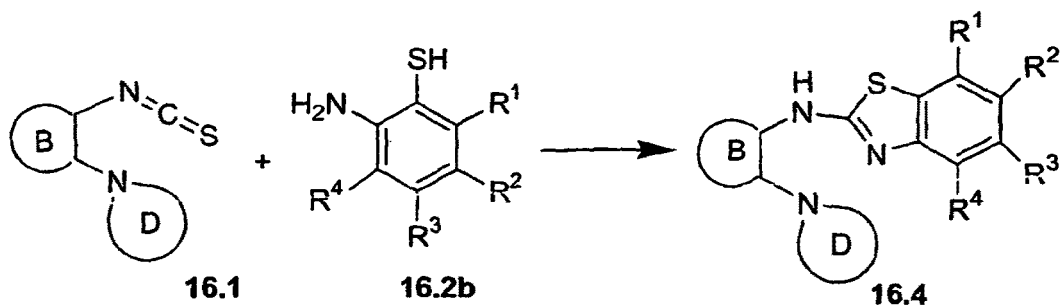
Esquema 16-a



Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de la presente invención en el que el anillo A es un benzotiazol sustituido se representa en el Esquema 16-b. El intermedio de isotiocianato **16.1** clave puede hacerse reaccionar con tiofenoles sustituidos con 2-amino **16.2b** que están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado mediante procedimientos conocidos por un experto en la

materia de la síntesis orgánica. La reacción del tiocianato **16.1** con tiofenoles sustituidos con 2-amino **16.2b** típicamente aparece a temperaturas entre 20 °C y 160 °C en disolventes de reacción inertes diferentes, tales como tetrahidrofurano, piridina, 1-metilo, -2-pirrolidinona.

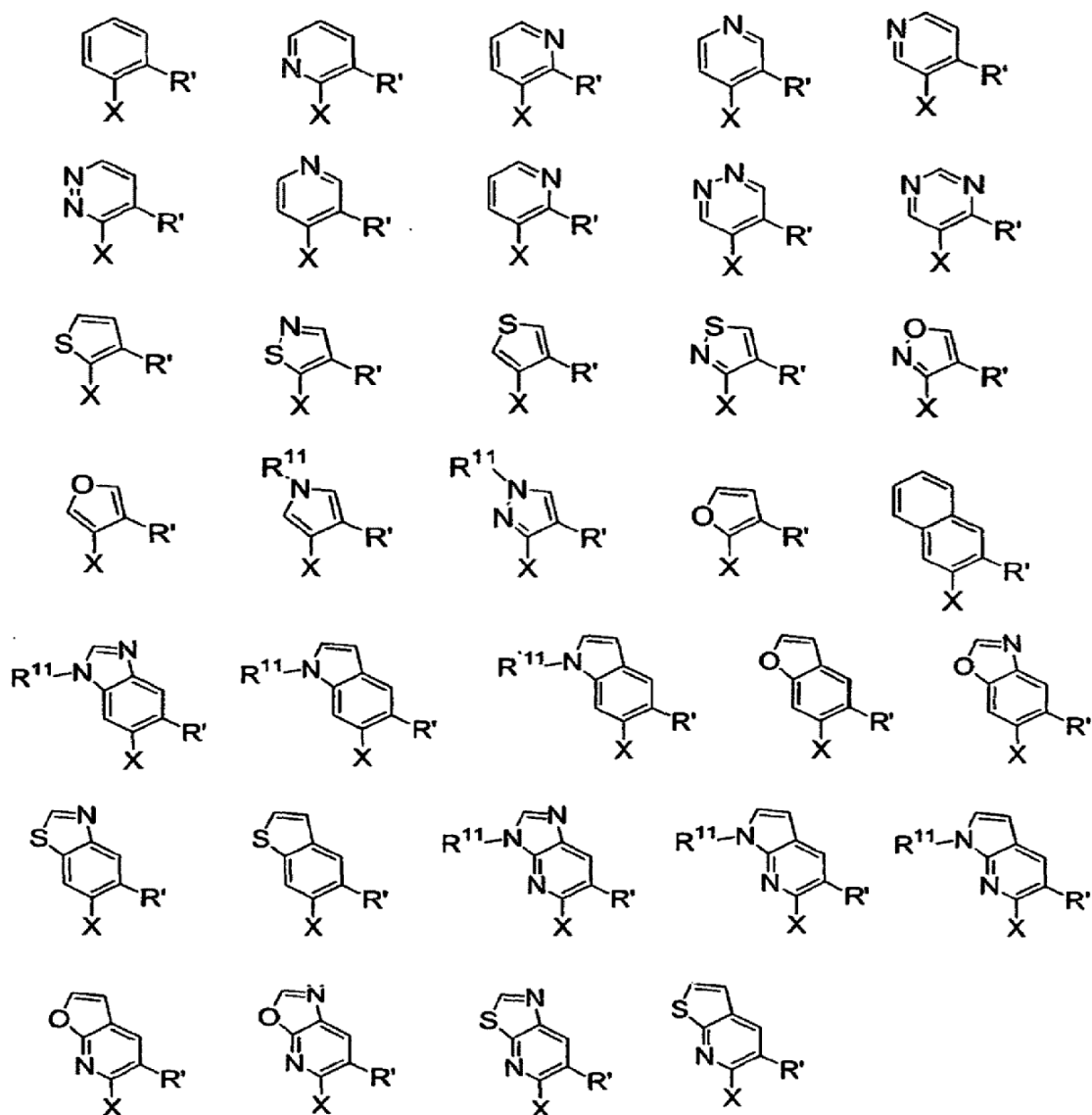
Esquema 16-b



5

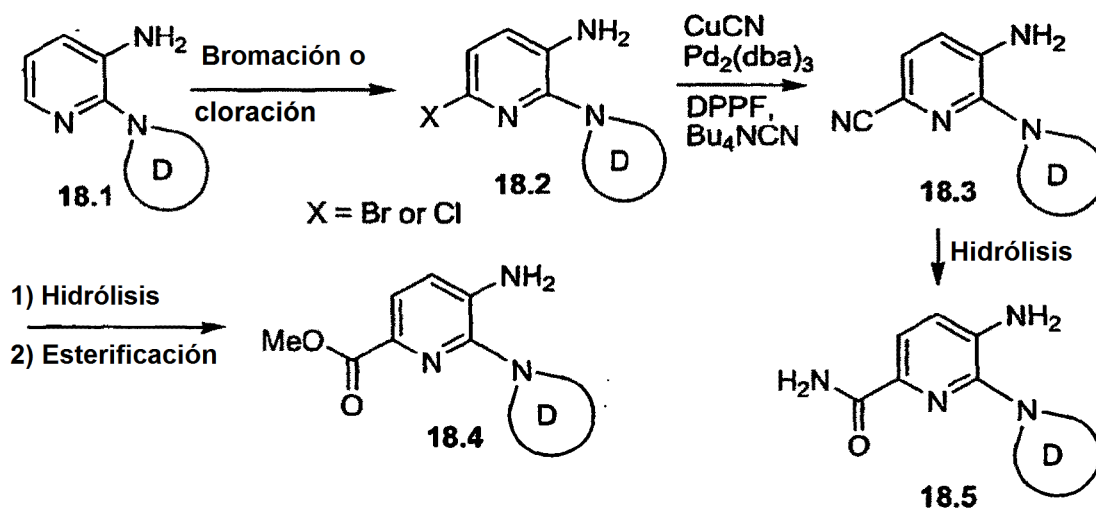
El Esquema 17 ilustra algunos de los intermedios de halo-arilo o halo-heteroarilo monocíclicos/heterocíclicos **B** que pueden usarse para preparar compuestos de la presente invención. El anillo **B** está opcionalmente sustituido. Estos intermedios están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. R' es NO_2 o N-PG, PG es grupo protector y X es halógeno.

10 **Esquema 17**



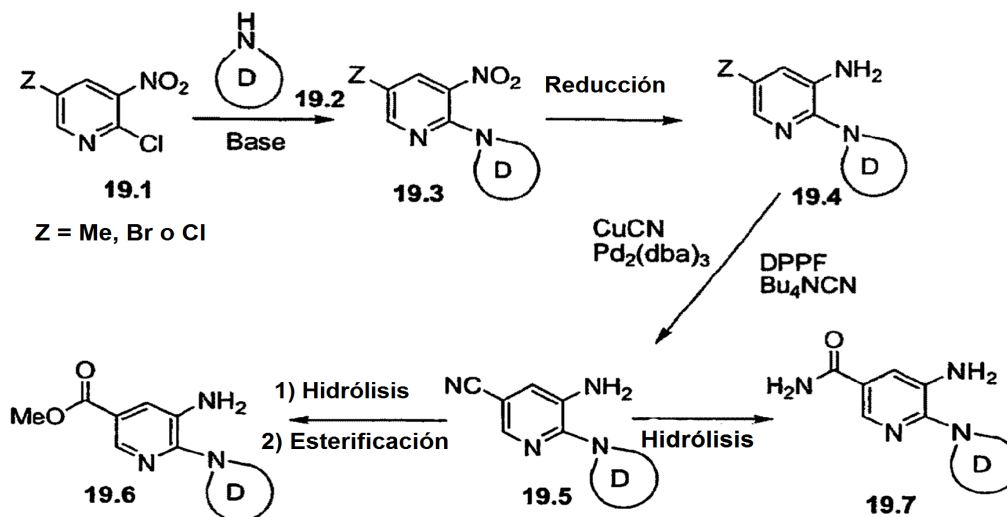
La preparación de piridina aminas sustituidas, tales como **18.2**, **18.3**, **18.4** o **18.5** se muestra en el Esquema 18. La piridina anilina **18.1** preparada como se ha descrito en el Esquema 4 puede bromarse o clorarse usando agentes, tales como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida en un disolvente orgánico, tal como DMF. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente mediante cianación catalizada por metales. Por ejemplo, la reacción del bromuro **18.2** (X = Br) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenoacetona)-bispaladio, difenilfosfina ferroceno y cianuro de tetrabutilamonio proporciona el nitrilo **18.3** correspondiente. El nitrilo resultante puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico correspondiente usando procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, tales como tratamiento con hidróxido sódico acuoso. La conversión del ácido carboxílico correspondiente para dar el éster metílico puede realizarse por tratamiento con trimetilsilil diazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Como alternativa, el nitrilo **18.3** puede convertirse en el éster **18.4** correspondiente y la amida **18.5** por hidrólisis ácida o básica.

Esquema 18



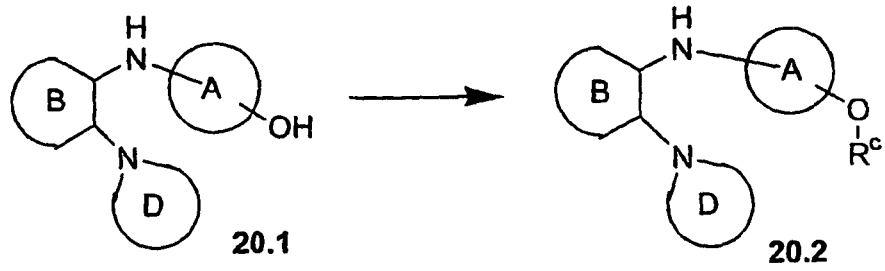
La preparación de piridina aminas sustituidas, tales como 19.4, 19.5, 19.6 o 19.7 se muestra en el Esquema 19. El nitro-cloro piridina 19.1 puede prepararse como se ha descrito anteriormente para el Esquema 4. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente mediante cianación catalizada por metales. Por ejemplo, la reacción del bromuro 19.4 (X = Br) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenoacetona)-bispaladio, difenilfosfina ferroceno y cianuro de tetrabutilamonio proporciona el nitrilo 19.5 correspondiente. El nitrilo resultante puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico correspondiente usando procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, tales como tratamiento con hidróxido sódico acuoso. La conversión del ácido carboxílico correspondiente en el éster metílico 19.6 puede realizarse por tratamiento con trimetilsilil diazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Como alternativa, el nitrilo 19.5 puede convertirse en la amida 19.7 correspondiente mediante hidrólisis ácida o básica.

Esquema 19



El Esquema 20 describe la funcionalización adicional de la urea 20.1 para formar 20.2 por alquilación con alcoholes a través de la química de Mitsunobu o por reacción directa con haluros de alquilo. El anillo B y el anillo D están opcionalmente sustituidos. Las condiciones preferidas para la alquilación de dichos fenoles incluye el tratamiento con un exceso de un alcohol primario o secundario en presencia de un equivalente azodicarboxilato, tal como dietilo, diisopropilo o azodicarboxilato de di-terc-butilo y en presencia de trifenilfosfina o poliestireno unido a trifenilfosfina. Las reacciones pueden realizarse en disolventes, tales como tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano y de 0 °C a 50 °C.

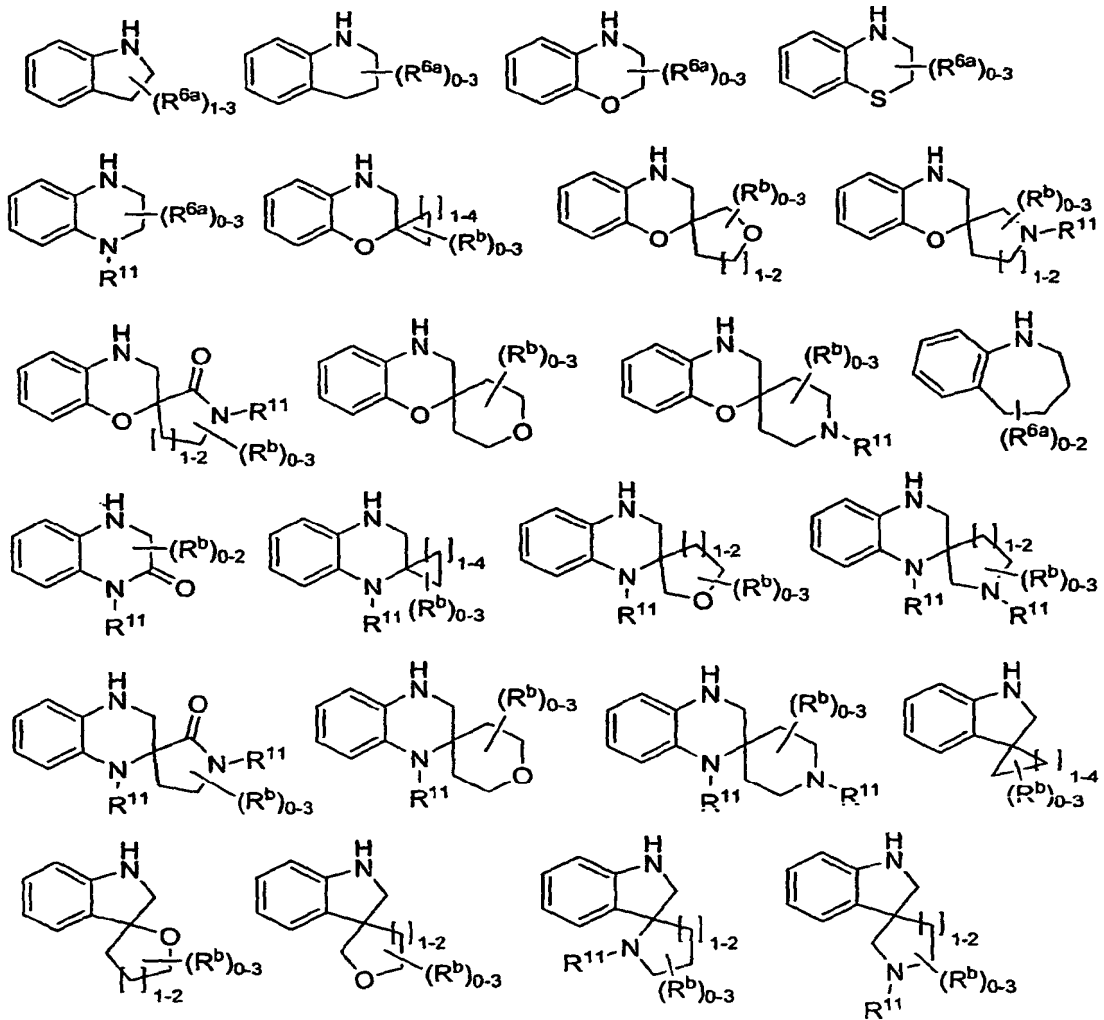
Esquema 20

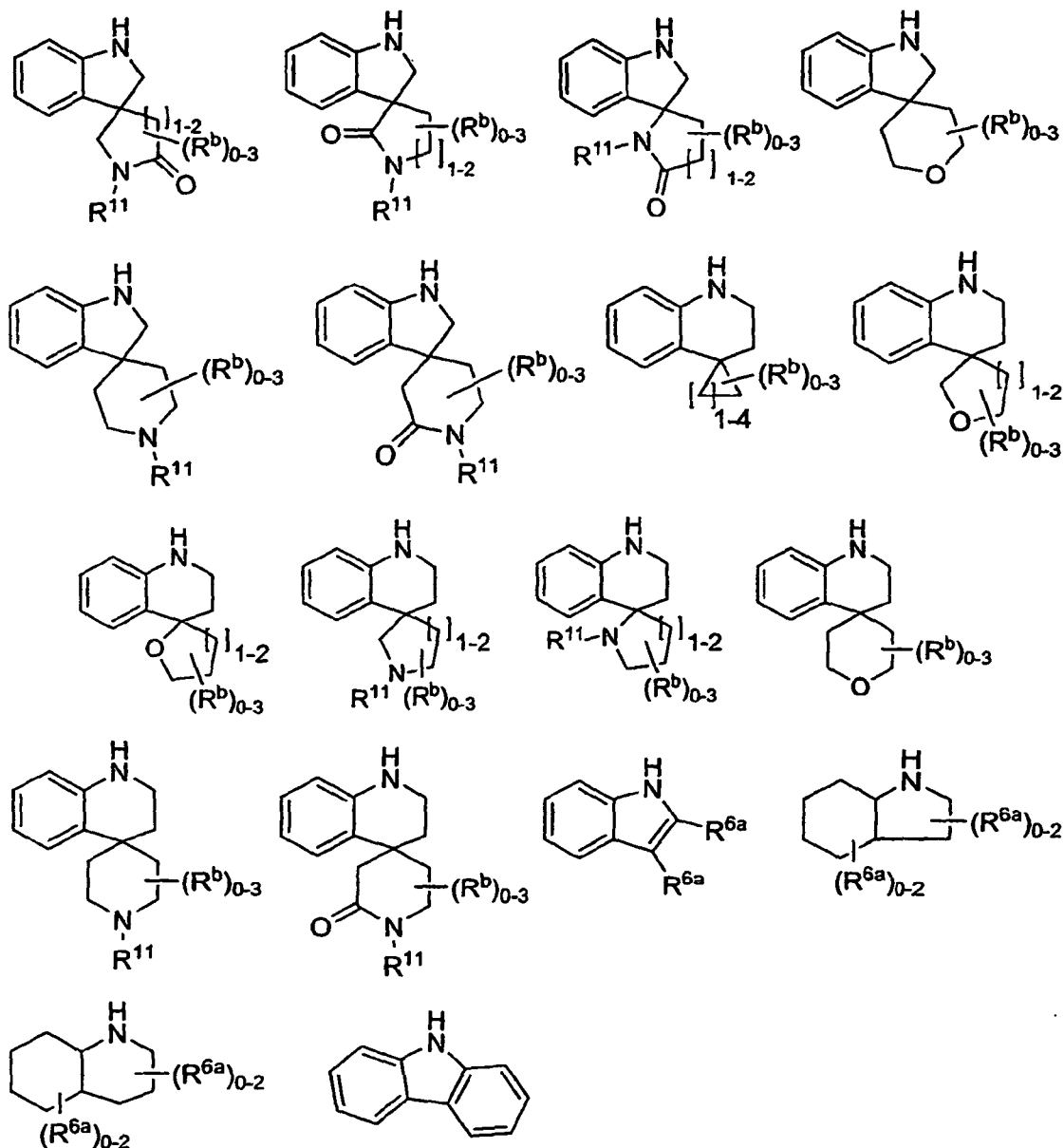


El Esquema 21 ilustra diversos intermedios D bicíclicos que contienen NH que pueden usarse para preparar los compuestos de la presente invención. El anillo fenilo en cada una de las estructuras enumeradas a continuación está opcionalmente sustituido.

5

Esquema 21

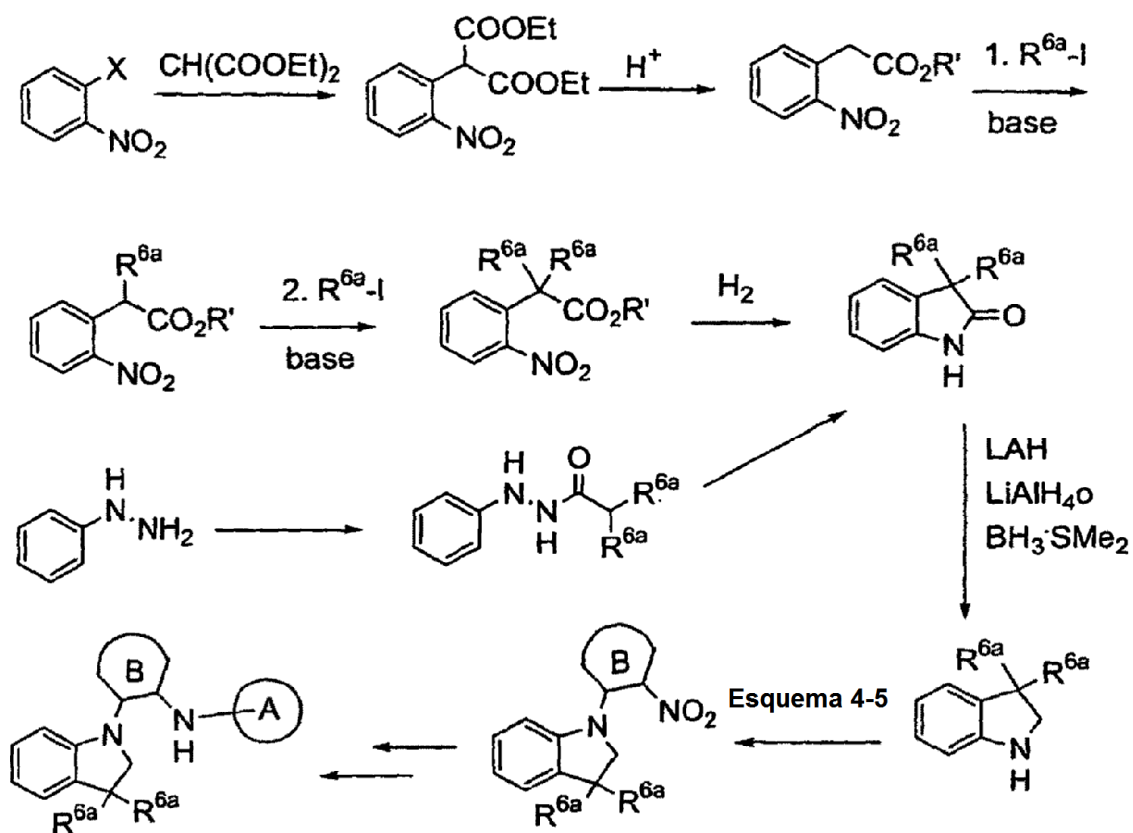




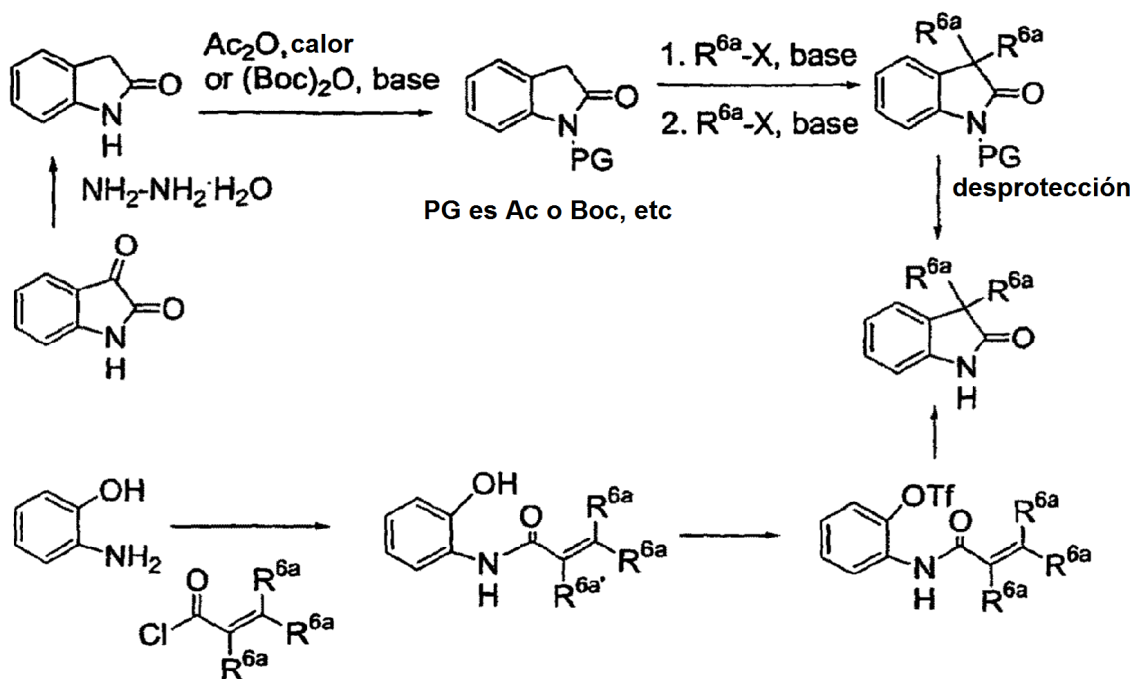
Los compuestos de la presente invención en los que el anillo D es un bicyclo que contiene NH pueden prepararse usando los siguientes procedimientos descritos en los Esquemas 22-29 y usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de indolina sustituido, puede prepararse usando los procedimientos conocidos en los Esquemas 22-24 y usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de tetrahydro-quinolina sustituido, puede prepararse usando los procedimientos conocidos en el Esquema 25 y usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina sustituido o un derivado de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina sustituido, puede prepararse usando los procedimientos mostrados en el Esquema 26 y usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Cuando D es un derivado de 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina sustituido, puede prepararse usando los procedimientos mostrados en el Esquema 27 y usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. El anillo fenilo en cada una de las estructuras que se muestran a continuación está opcionalmente sustituido.

15

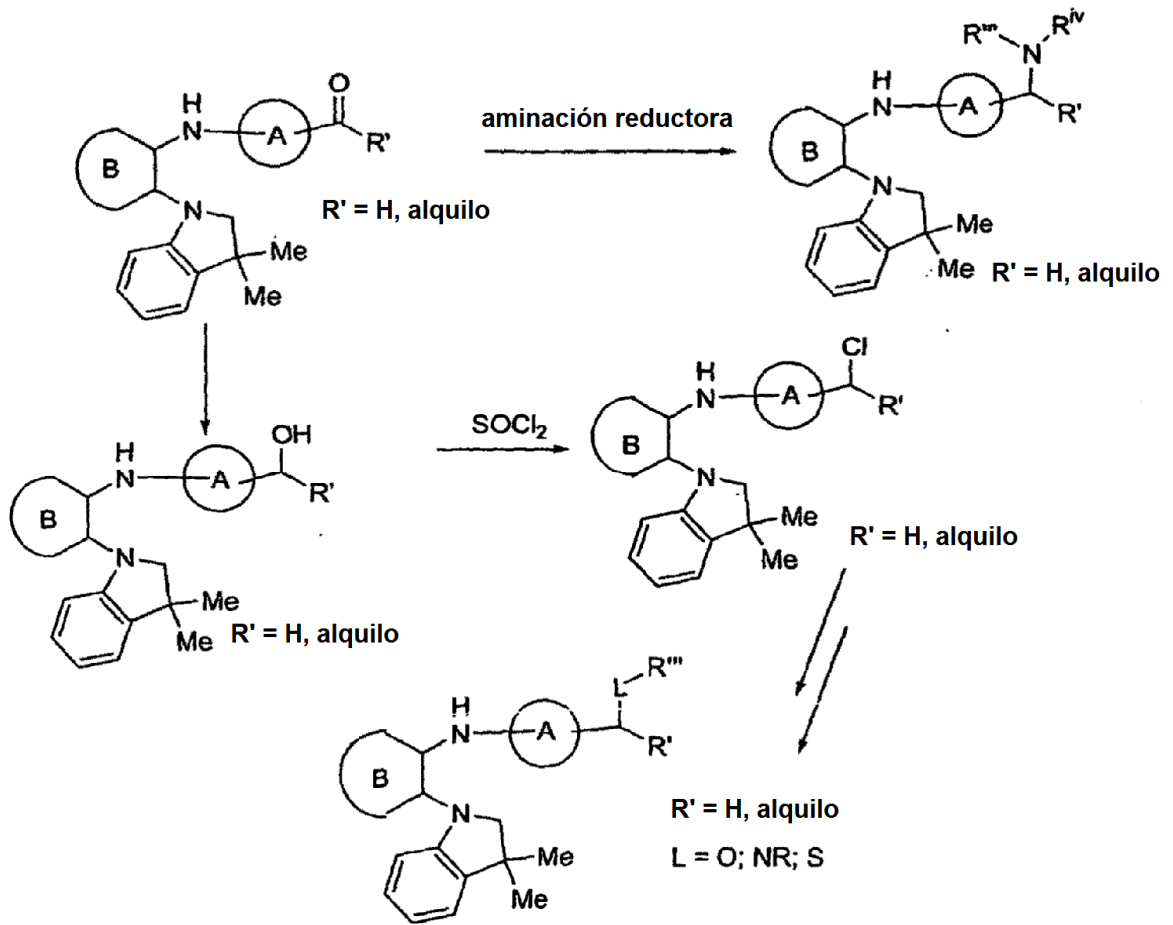
Esquema 22



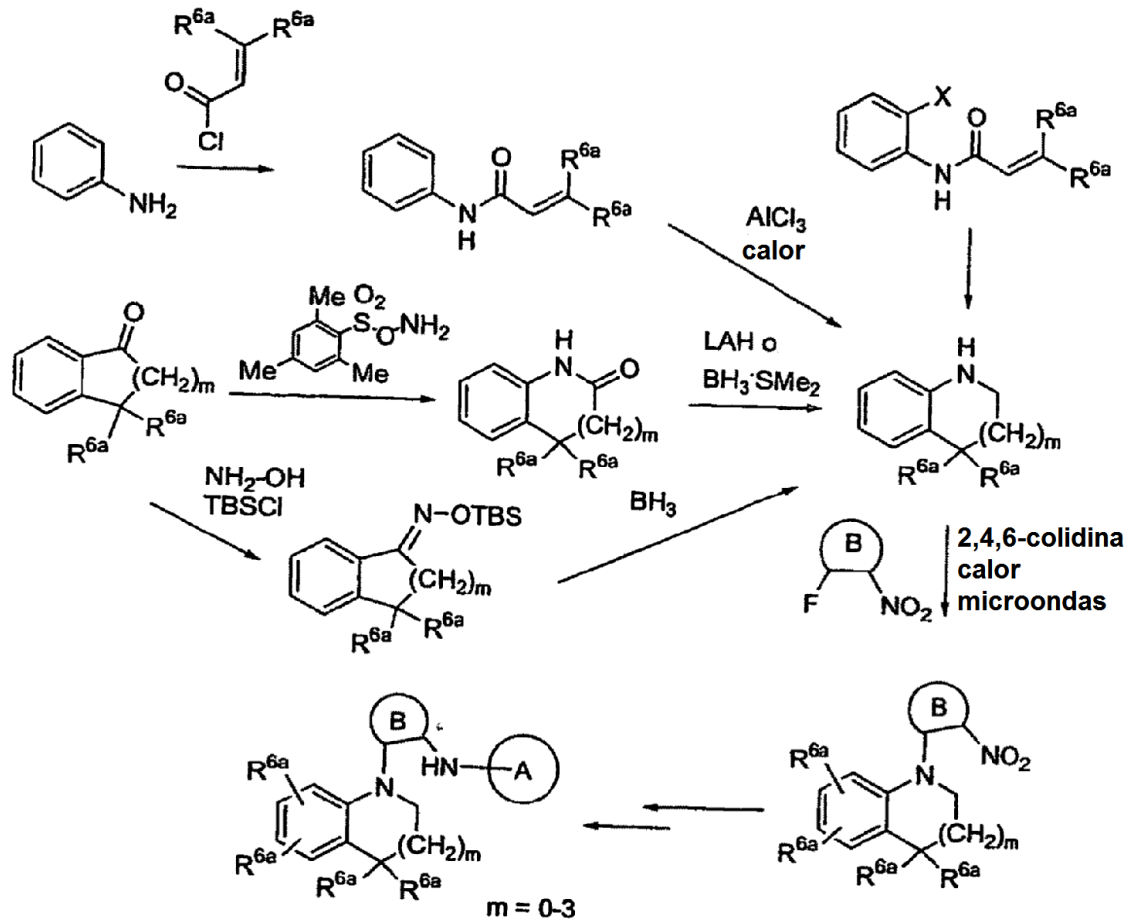
Esquema 23



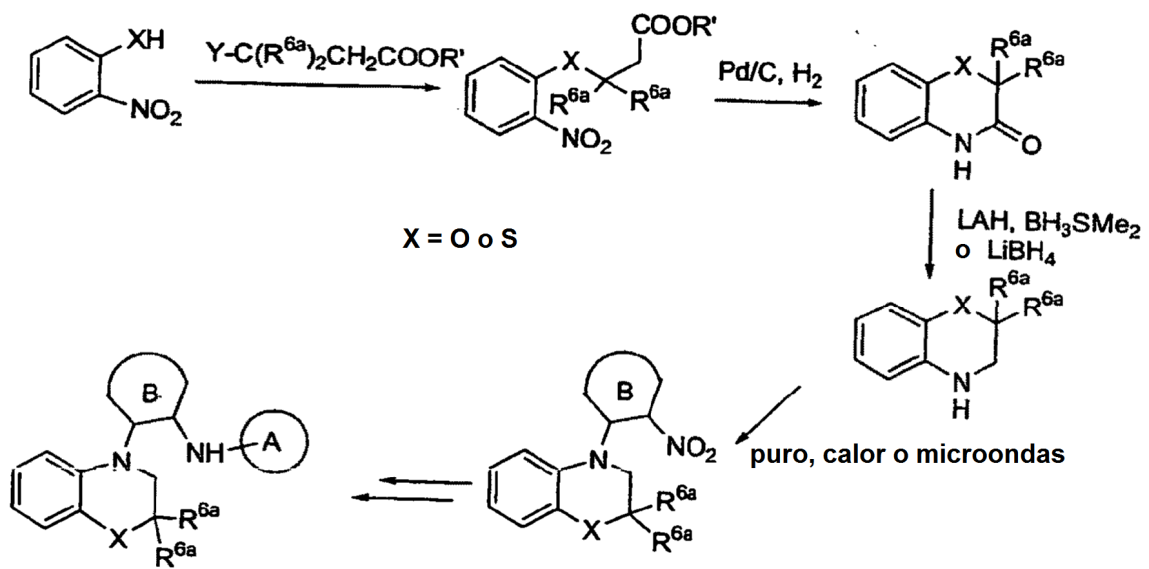
Esquema 24



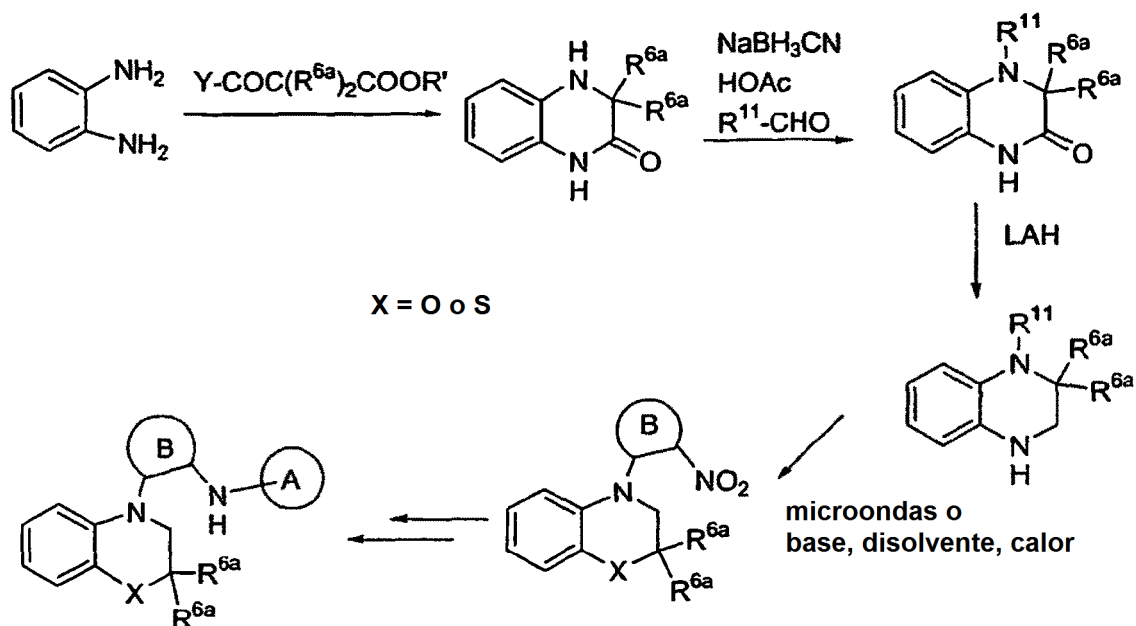
Esquema 25



Esquema 26

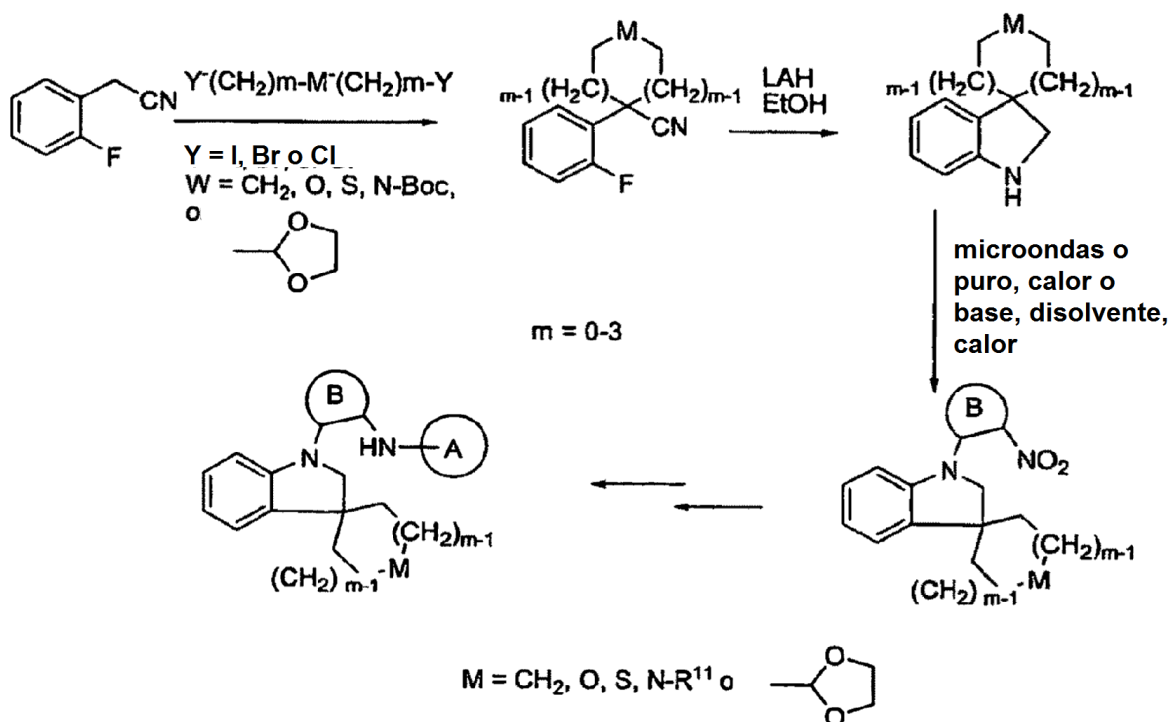


Esquema 27

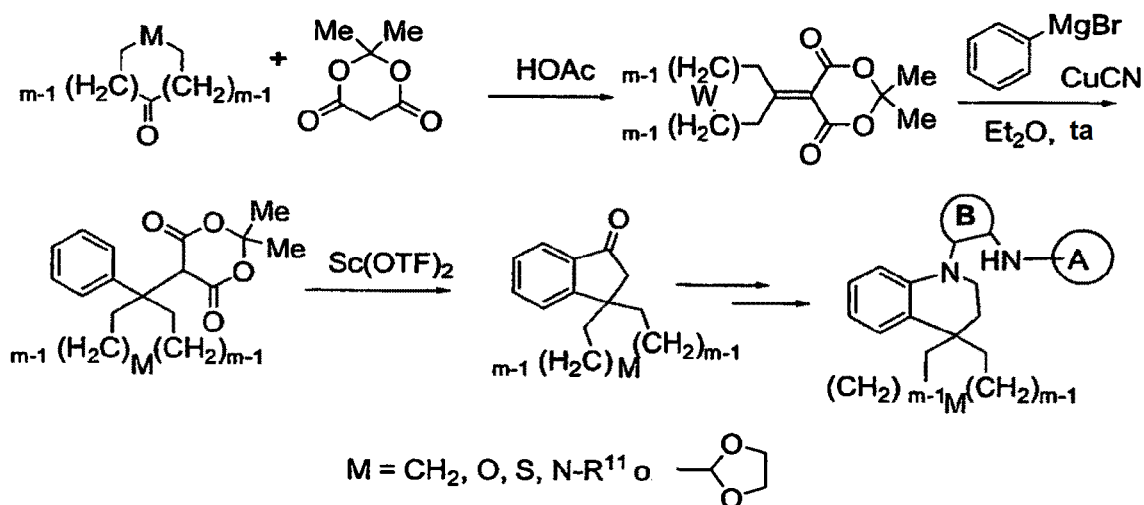


5 Los compuestos de la presente invención cuando dos grupos R^{6a} están unidos al mismo átomo de carbono junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 3-7 miembros que da como resultado un cíclico D que contiene espiro NH. Estos sistemas espiro pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica y usando procedimientos representados en los Esquemas 28 y 29.

Esquema 28



Esquema 29



Una síntesis alternativa de los compuestos de la invención incluye el acoplamiento catalizado por metales de la anilina 4.4 con un haluro o triflato de arilo o heteroarilo (Esquema 30). Se proporcionan una diversidad de ejemplos de dichos acoplamientos en los siguientes artículos y libros: Muci, A. R. y Buchwald, S. L. Top. Curr. Chem. 2002, 219, 131 y Hartwig, J. F. en Modern Amination Methods; Ricci, A., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2000. El catalizador metálico normalmente es paladio o níquel complejado con ligandos tales como una difosfina o un ferroceno. La Figura 2 proporciona una lista no exhaustiva de haluros o triflatos de heteroarilo posibles que pueden usarse en la reacción.

10 Esquema 30

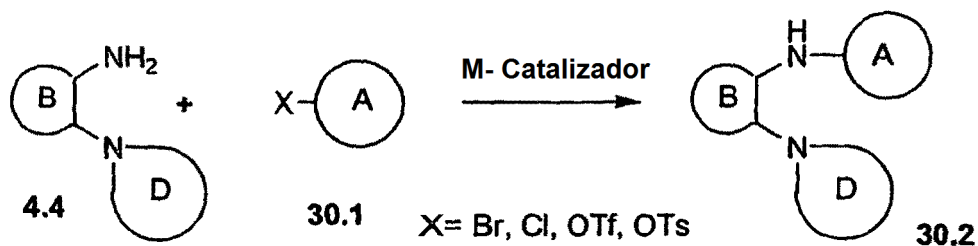
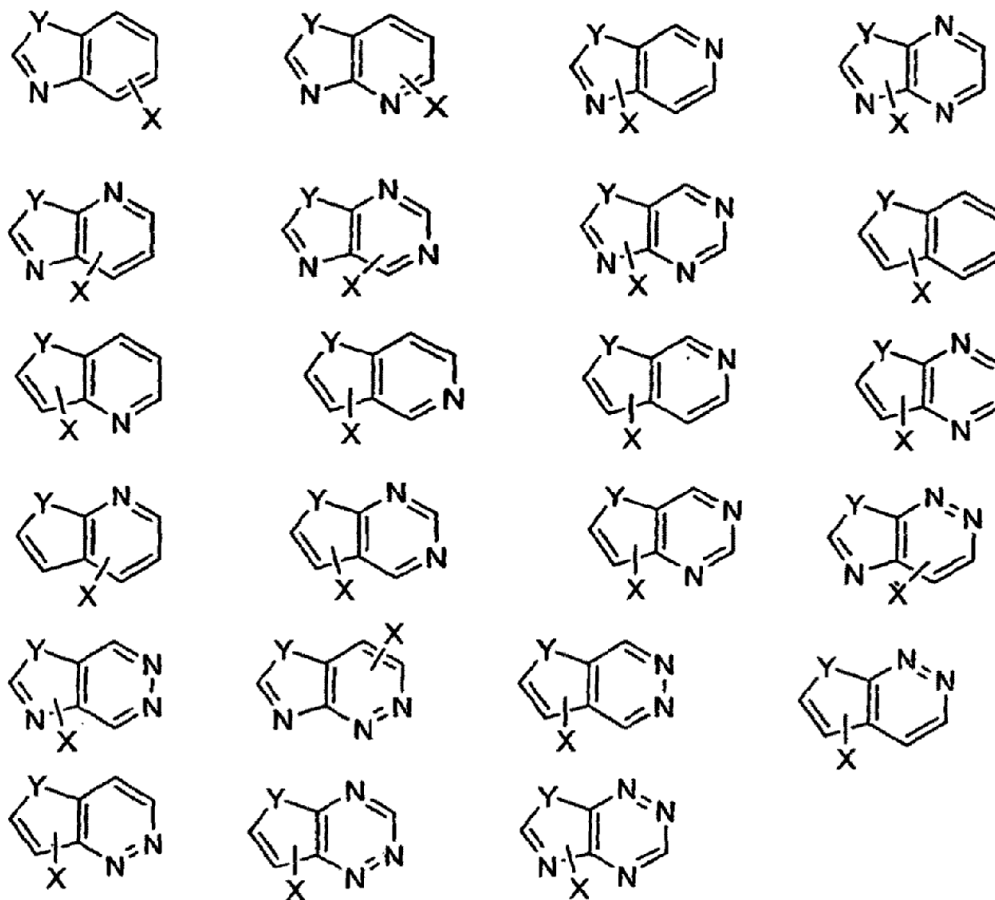


Figura 2

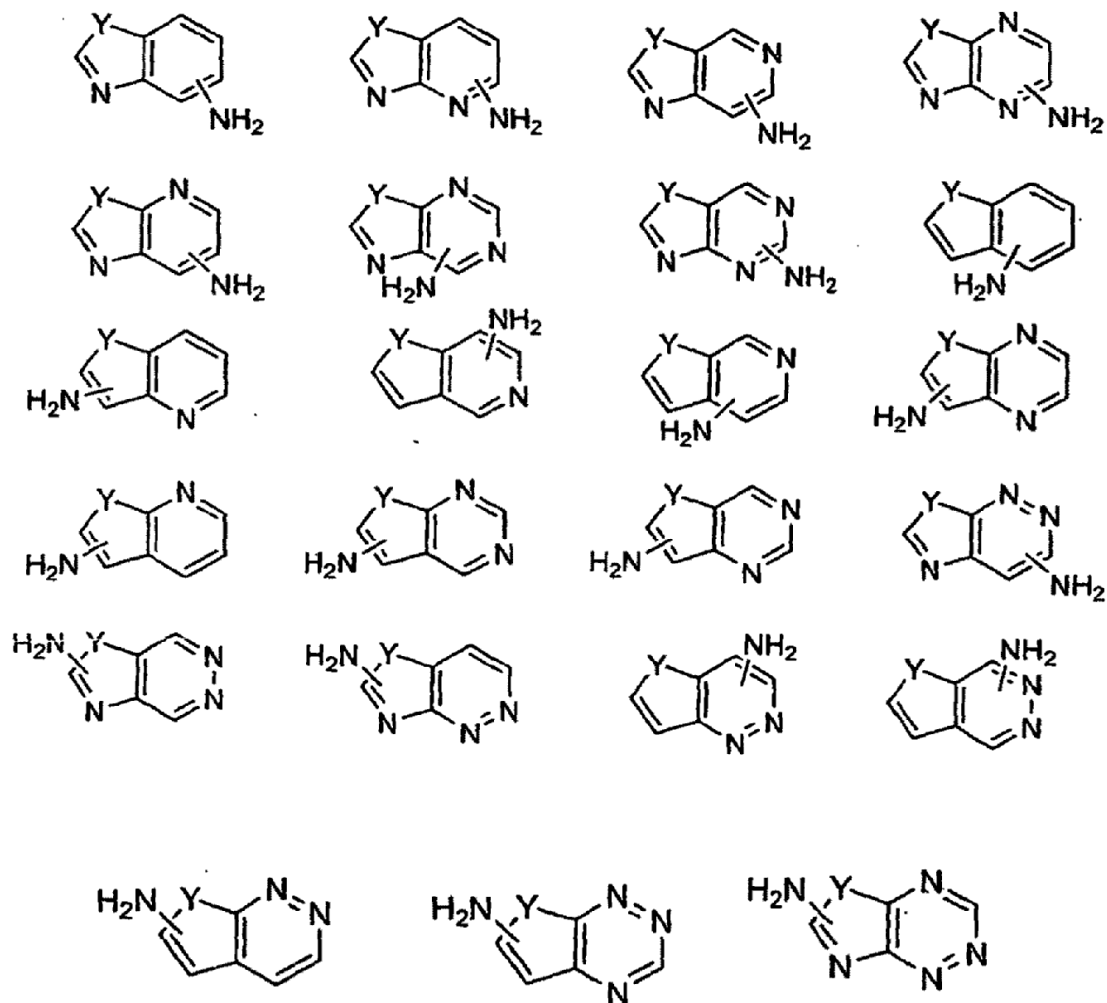


X = Br, Cl, OTf; Y = N, O, S; todos los heteroarilos están además opcionalmente sustituidos.

5 Una síntesis alternativa de los compuestos de la invención incluye el acoplamiento de los derivados de ácido borónico **31.3** (o boronato, borato) con compuestos amino **31.4** disponibles en el mercado o fácilmente preparados por un experto en la materia de acuerdo con el Esquema 31. Dependiendo de la estructura y sustituyentes incluidos, la reacción se realiza con o sin microondas y tamices moleculares, a temperaturas entre 0 °C y 200 °C en un disolvente orgánico apropiado, tal como CH₂Cl₂, en presencia de una base tal como piridina o TEA. La Figura 3 proporciona una lista no exhaustiva de aminas arilo o heteroarilo posibles que pueden usarse en la reacción.

10 Los compuestos del título también pueden prepararse mediante uno de los procedimientos descritos en los artículos para la formación de los enlaces C(aril)-O; C(aril)-N y C(aril)-S mediados por cobre en Lay, S. V. y Thomas, A. W. en *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449 o Chan, D. M. y Lam, P. Y. S. en *Boronic Acids*, Ed Hall, D. G. p 205-240, Wiley-VCH 2005. Como alternativa, pueden emplearse otros organometaloides, tales como siloxanes, estannanos o reactivos de organobismuto en lugar de derivados de ácido borónico.

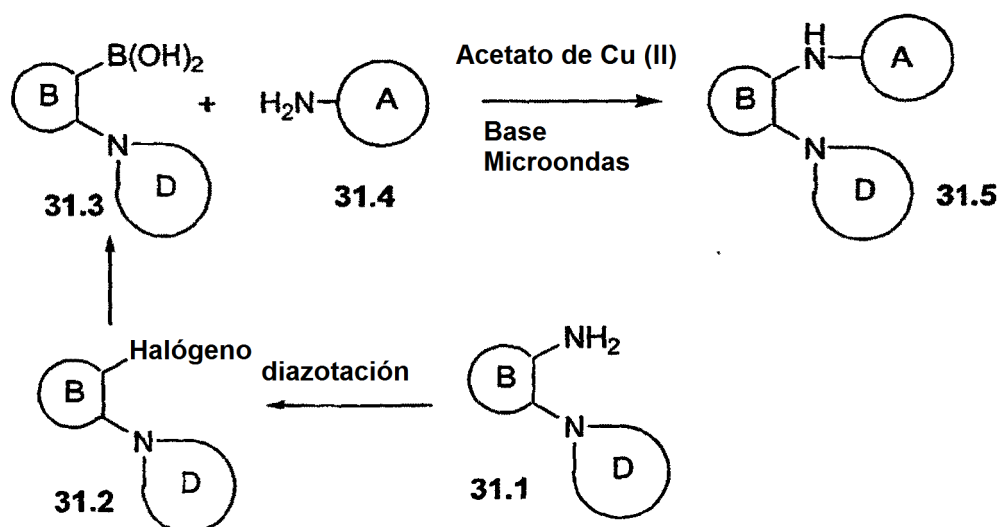
Figura 3



Y = N, O, S; todos los heteroarilos están además opcionalmente sustituidos.

5 El derivado de amino **31.1**, se transforma en el intermedio de halógeno **31.2** correspondiente mediante la reacción de diazotación bien conocida. A su vez, **31.2** se transforma en el compuesto de ácido borónico **31.3** por los procedimientos de preparación de derivados de ácido borónico clásicos conocidos en la bibliografía (Pd-catalyzed borylation of aryl halides. Marshall, J. A. Chemtracts 2000, 13(4), 219-222; new methods for the synthesis of proximally functionalized arylboranos and silanes. Katz, H. E. Organometallics 1986, 5(11), 2308-11; Murata, M. y col. Journal of Organic Chemistry 2000, 65(1), 164-168).

Esquema 31



En los siguientes procedimientos experimentales, las proporciones de la solución expresan una relación de volumen, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos por RMN (δ) se indican en partes por millón.

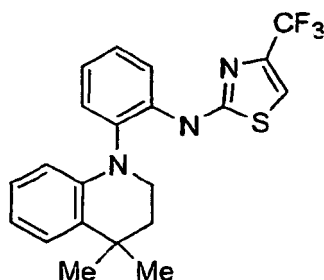
- 5 Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa realizada en un sistema de HPLC analítica Shimadzu que funciona con el software DiscoveryVP usando el Procedimiento A: columna Phenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de 100% de A a B al 100% (A: metanol al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, metanol al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm), Procedimiento B: columna Phenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de 100% de A a B al 100% (A: acetonitrilo al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, acetonitrilo al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm), o
- 10 Procedimiento C: columna Zorbax SB C18 (4,6 x 75 mm) eluida a 2,5 ml/min con metanol/agua con H₃PO₄ al 0,2% en forma de un gradiente de metanol del 10% al 90% durante 8 min seguido de mantenimiento en metanol al 90% durante 3 min (UV 220 nm). La purificación de los intermedios y los productos finales se realizó a través de cromatografía normal o de fase inversa. La cromatografía de fase normal se realizó sobre un sistema ISCO CombiFlash™ Sq16x usando cartuchos prellenados de SiO₂ eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo.
- 15 La HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando un sistema de HPLC preparativa Shimadzu que funciona con el software DiscoveryVP sobre una columna Shim-PackVP-ODS (50L x 20 mm) a 20 ml/min, 6 min de gradiente al 100% de A a B al 100% con el sistema de disolvente usado para la analítica. Los análisis por LCMS se obtuvieron en un sistema de HPLC Shimadzu que funciona con el software DiscoveryVP, acoplado con un espectrómetro de masas Waters Modelo PlatformIC que funciona con el software MassLynx versión 3.5 usando la misma columna y
- 20 condiciones que se utilizan para la analítica que se ha descrito anteriormente.

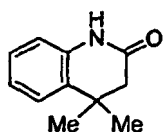
Ejemplos

25 Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos que se desvelan en el presente documento. Los siguientes Ejemplos demuestran un ámbito parcial de la presente invención y no pretenden ser limitantes del ámbito de la invención.

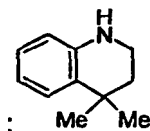
Ejemplo 1

N-(2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina

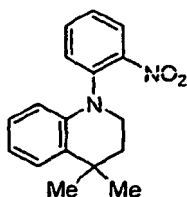


1a. 4,4-Dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona:

Se calentaron anilina (7,26 g, 45,2 mmol) y cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (53,2 g, 45,2 mmol) en cloroformo a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se secó al vacío. La fenilamida del ácido 3-metil-but-2-enoico en bruto (aprox. 10 g) se disolvió en tolueno (50 ml). Esta solución de tolueno se añadió en porciones al polvo agitado de AlCl_3 (27 g). Después de la adición, la solución de color pardo oscuro resultante se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La suspensión caliente se vertió cuidadosamente al hielo pico agitado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con NaHCO_3 sat., H_2O y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 , después EtOAc), dando 2,2 g de **1a** puro y aproximadamente 4-5 g de una porción de **1a** menos pura. CL-EM IEN 176 (M+H).

1b. 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina:

A una solución agitada de LiAlH_4 (1,0 M en THF, 35 ml, 35 mmol) se le añadió una solución de **1a**. (2,17 g, 12,4 mmol) en THF (10 ml) durante 5 min a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó gradualmente a reflujo y se calentó a reflujo durante 5,5 h. A la mezcla enfriada con agitación se le añadió gota a gota Na_2SO_4 sat. hasta que se completó la descomposición de LiAlH_4 . La mezcla se filtró y se aclaró con EtOAc. El producto orgánico se lavó con H_2O y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a sequedad. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-20% en hexanos), dando el **1b** puro (1,86 g, rendimiento: 93%). CL-EM IEN 162 (M+H).

1c. 4,4-dimetil-1-(2-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina:

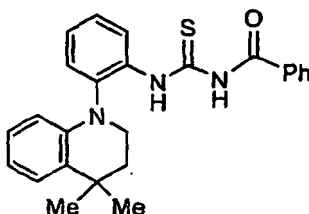
1b (0,762 g, 4,73 mmol), orto-fluoronitrobenzoceno (0,88 g, 5,67 mmol, 1,19 equiv.) y 2,4,6-colidina (0,66 ml, 1,05 equiv.) se agitaron previamente 40 veces en un recipiente para microondas cónico. Después, se calentó con agitación en un reactor de para microondas Personal Chemistry con absorción normal a 250 °C durante 1 h. La mezcla en bruto se disolvió en CHCl_3 y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc), dando 0,66 g de **1c** en bruto. CL-EM IEN 283 (M+H).

1d. 2-(4,4-Dimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenilamina:



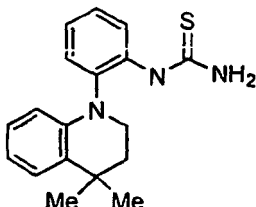
5 El **1c** en bruto (0,66 g) se agitó en MeOH (20 ml) a ta. Se añadió NH₄Cl sólido (0,62 g) seguido de la adición en porciones de polvo de Zn (3,0 g). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Se filtró a través de Celite[®], se aclaró con CH₂Cl₂ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc), dando la amina **1d** pura (0,43 g, al 73% en dos etapas). CL-EM IEN 253 (M+H).

1e. 1-benzoil-3-(2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)tiourea:



10 Se calentaron **1d** (65,4 mg, mmol) y isotiocianato de benzoílo (60 mg) a reflujo en CH₂Cl₂ durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó. El **1e** en bruto resultante se secó al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa: CL-EM IEN, 416,3 (M+H) (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una realización de 4 min, t_R = 4,49 min).

1f. 1-(2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)tiourea:



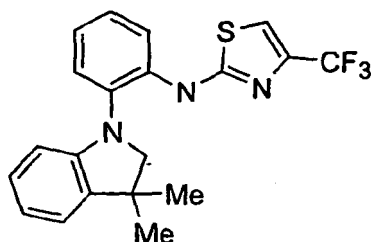
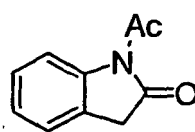
15 **1e** se calentó a 80 °C en presencia de MeOH (2,5 ml) y 0,5 ml de NaOH 1 N) durante 40 min. El análisis por CL-EM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se concentró y se añadió HCl 1 N seguido de la adición de Et₂O. La fase de Et₂O se separó, se lavó con H₂O (2 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El **1f** en bruto resultante se usó directamente en la siguiente etapa: CL-EM (IEN)) 312,1 (M+H) (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una realización de 4 min, t_R = 3,51 min).

20 **Ejemplo 1**

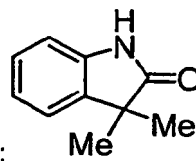
Una mezcla de **1f** (22 mg) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (0,01 ml) se calentaron en EtOH (0,7 ml) durante 2 h. El análisis por CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos: EtOAc =de 100:0 a 80:20), dando el **Ejemplo 1** puro en forma de sólidos incoloros amorfos (16 mg, rendimiento: 56%): CL-EM IEN 404,3 (M+H) (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una realización de 4 min, t_R = 4,43 min). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03 (m, 1H), 7,29 (td, J = 8, 4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,02 (s, a, 1H), 6,81 (td, J = 8, 4 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 8, 3 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 3,48 (td, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,24 (dt, J = 12, 4 Hz, 1H), 1,99 (td, J = 12, 4 Hz, 1H), 1,78 (dt, J = 12, 4 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm.

30 **Ejemplo 2**

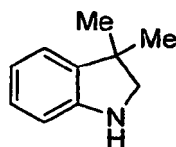
N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina

**2a: 1-Acetil-1,3-dihidro-indol-2-ona:**

5 Se calentaron indolin-2-ona (6,65 g, 50 mmol) y anhídrido acético (9 ml) a reflujo durante 15 h. Después de un periodo de refrigeración, el producto se filtró y se aclaró con Et₂O, dando el **2a** en forma de sólidos después del secado al vacío (8,2 g, rendimiento: 93,7%).

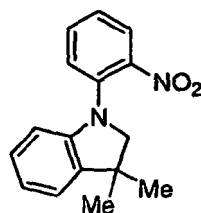
2b. 3,3-dimetilindolin-2-ona

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

2c. 3,3-dimetilindolina:

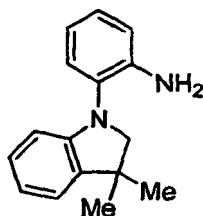
25 A un 1 M de LAH (30 ml) en THF se le añadió en porciones **2b** (630 mg, 3,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 1 parte de H₂O (10 ml), una parte de NaOH al 15% (5 ml) y otra parte de H₂O (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando **2c** (320 mg, 56%) en forma de un aceite. EM (EN) m/z 150 [M+H]⁺.

2d. 3,3-dimetil-1-(2-nitrofenil)indolina:



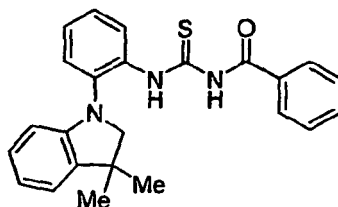
- 5 A **2c** (317 mg, 2,12 mmol) se le añadió 1-fluoro-2-nitrobenzoceno (200 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 175 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 10% en hexano durante 30 min en forma de un disolvente eluyendo, proporcionando **2d** (360 mg, 95%) en forma de un aceite. EM (EN) m/z 269 [M+H]⁺.

2e. 2-(3,3-dimetilindolin-1-il)benzenamina:



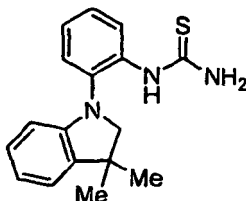
- 10 A una solución de **2d** (123 mg, 0,458 mmol) en MeOH se le añadió Pd al 10%/C (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 2 h. El catalizador se filtró a través de una torta de Celite[®] y el filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando **2e** (80 mg, 75%) en forma de un polvo de color amarillento. EM (EN) m/z 239 [M+H]⁺.

2f. 1-benzol-3-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)tiourea:



- 15 A una solución de **2c** (40 mg, 0,168 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió isotiocianato de benzoilo (30 mg, 0,185 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de Celite[®] y la torta se lavó con CH₂Cl₂. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 80% en hexano durante 60 min en forma de un gradiente eluyendo, proporcionando **2f** (76 mg, 99%) en forma de un polvo. EM (EN) m/z 402 [M+H]⁺.

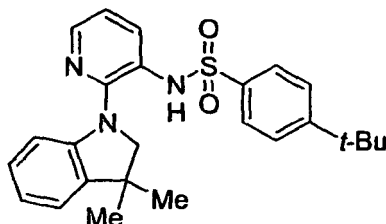
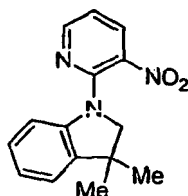
20 **2g. 1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)tiourea:**



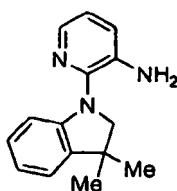
A una solución de **2f** (60 mg, 0,149 mmol) en MeOH se le añadió NaOH 1 N (0,2 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se co-evaporó con tolueno, proporcionando **2g** (35 mg, 80%). EM (EN) m/z 298 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

A una solución de 1-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)tiourea (30 mg, 0,101 mmol) en EtOH se le añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (0,05 ml, 0,149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 30% en hexano en forma de un gradiente diluyente, proporcionando el **Ejemplo 2** (32 mg, 81%) en forma de un polvo blanquecino. EM (EN) m/z 298 [M+H]⁺.

Ejemplo 4**4-terc-butil-N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridina-3-il)bencenosulfonamida****10 4a. 3,3-dimetil-1-(3-nitropiridin-2-il)indolina:**

A **2a** (90 mg, 0,61 mmol) se le añadió 2-nitro-3-cloropiridina (200 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó por microondas a 220 °C durante 15 min. El compuesto deseado se aisló a través de HPLC preparativa, proporcionando **4a** (30 mg, 18%) en forma de liofilizados de color blanco. Columna: Luna 25 x 100 mm; Eluido a partir de CH₃CN al 35% a CH₃CN al 100% en H₂O con TFA al 0,1% EM (EN) m/z 269 [M+H]⁺.

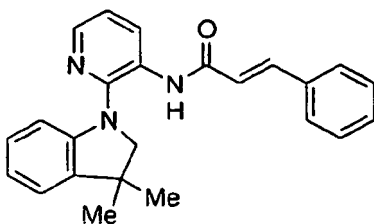
4b. 2-(3,3-dimetilindolin-il)piridin-3-amina:

A una solución de **4a** (30 mg, 0,111 mmol) en MeOH se le añadió Pd al 10%/C (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 2 h. El catalizador se filtró a través de una torta de Celite[®] y el filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando **4b** (20 mg, 76%) en forma de un polvo de color amarillento. EM (EN) m/z 240 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

A una solución de **4b** (20 mg, 0,083 mmol) en DMF se le añadió Et₃N (0,026 ml, 0,186 mmol) seguido del cloruro de terc-butil-bencil sulfonilo (29 mg, 0,124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 50% en hexano como gradiente de eluyendo y se puso a prueba con 1 equiv. de TFA, proporcionando el **Ejemplo 4** (18 mg, 50%) en forma de liofilizados de color blanco. EM (EN) m/z 436 [M+H]⁺.

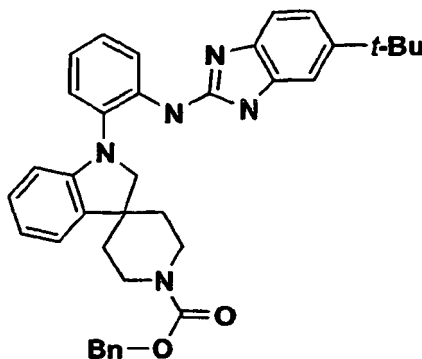
Ejemplo 5**N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridina-3-il)cinnamamida**



5 A una solución de **4b** (15 mg, 0,062 mmol) en DMF se le añadió piridina (0,015 ml, 0,094 mmol) seguido de cloruro de cinnamoilo (15 mg, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El compuesto deseado se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 50% en hexano como gradiente de eluyendo y después por HPLC preparativa, proporcionando el **Ejemplo 5** (13 mg, 56%) en forma de liofilizados de color blanco. EM (EN) m/z 370 [M+H]⁺.

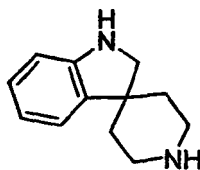
Ejemplo 6

Fenilmetil éster del ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1-carboxílico, 1-[2-[[5-(1,1-dimetiletil)-1H-bencimidazol-2-il]amino] fenil]-1,2-dihidro-,



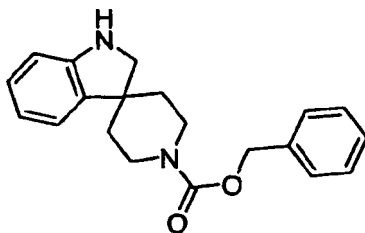
10

6a. Espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina], 1,2-dihidro-:



Se obtuvo **6a** de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (Journal of Medicinal Chemistry, 1983, 26, 981-6) a partir de 2-fluorofenilacetonitrilo y clorhidrato de 2,2'-dicloro-N-metil-dietilamina. CL-EM, IEN 189 (M+H)⁺.

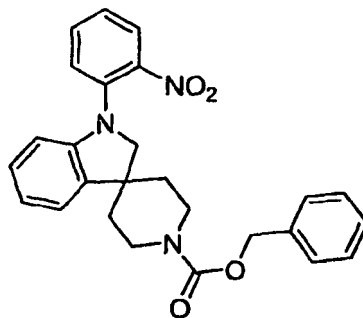
15 **6b. Fenilmetil éster del ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-:**



A una solución agitada de **6a** (0,90 g, 4,78 mmol) en THF seco (25 ml) se le añadió (N-benciloxycarbonilo)-succinimida (1,2 g, 4,8 mmol) en THF (5 ml) durante un periodo de tiempo de 2 min a ta en una atmósfera de N₂. La

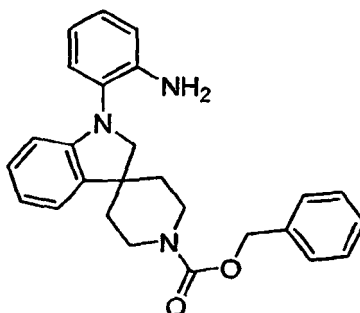
mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió EtOAc. Se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando **6b** puro en forma de cristales incoloros (0,96 g, rendimiento: 69%). CL-EM IEN 323,15 (M+H)⁺ (t_R = 2,62 min, MeOH al 10%-90% en H₂O en una realización de 4 min).

5 **6c. Fenilmetil éster del ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-(2-nitrofenil)-:**



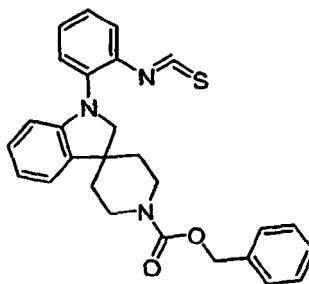
A **6b** (200 mg, 0,62 mmol, 10025-B) se le añadió 2-fluoronitrobenzenceno (400 mg, 2,8 mmol). La reacción se agitó a 175 °C durante 8 h. El compuesto deseado se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0% al 40% en hexanos como gradiente de eluyendo, proporcionando **6c** (250 mg, 91%). EM (EN) m/z 444 [M+H]⁺.

10 **6d. . Fenilmetil éster del ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1-(2-aminofenil)-1,2-dihidro-:**



A una solución de **6c** (250 mg, 0,564 mmol) en MeOH se le añadió cloruro de amonio (632 mg, 11,2 mmol) seguido de cinc (733 mg, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de Celite[®]. El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando **6d** (230 mg, 99%). CL-EM IEN 414,06 (M+H)⁺ (t_R = 3,55 min, MeOH al 10%-90% en H₂O en una realización de 4 min).

15 **6e. Fenilmetil éster del ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,2-dihidro-1-(2-isotiocianatofenil)-:**



A una solución de **6d** (500 mg, 1,21 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió piridina (0,030 ml, 0,160 mmol) seguido del cloruro de 3-(4-bromo-2-fluoro)fenil-acriloilo (30 mg, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna usando hexano al 100% como gradiente de eluyendo, proporcionando el compuesto del título (30 mg, 55%). EM (EN) m/z 506 [M+H]⁺.

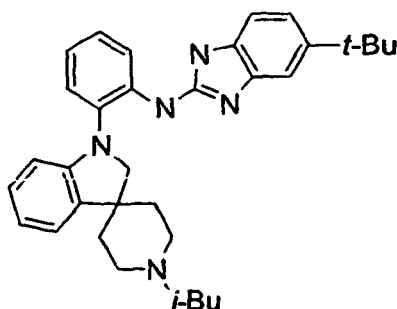
20

Ejemplo 6

A una solución de benceno-1,2-diamina (44 mg, 0,26 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió **6e** (50 mg, 0,109 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió EDC (57 mg, 0,26 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 5% en CH₂Cl₂ como disolvente de eluyendo, proporcionando el **Ejemplo 6** (63 mg, 98%) en forma de polvo de color blanquecino. EM (EN) m/z 586 [M+H]⁺.

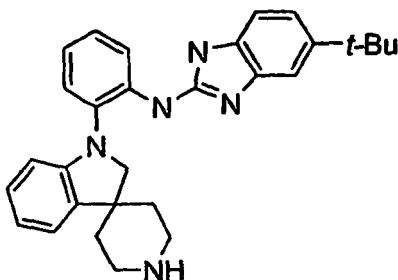
Ejemplo 7

5-(1,1-dimetiletil)-N-[2-[1'-(2-metilpropil)espiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]fenil]-1H-bencimidazol-2-amina:



10

7a. 5-(1,1-dimethyl-2-((2-methylpropyl)spiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1(2H)-ilfenil)-1H-bencimidazol-2-amina:



A una solución del producto del **Ejemplo 6** (63 mg, 0,107 mmol) en 2 ml de MeOH se le añadió Pd al 10%/C (20 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂, a ta durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando **7a** (30 mg, 62%) en forma de un polvo blanquecino. EM (EN) m/z 452 [M+H]⁺.

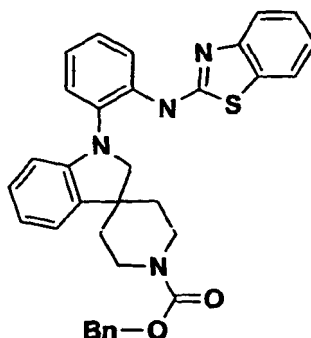
Ejemplo 7

A una solución de **7a** (25 mg, 0,055 mmol) en 1 ml de MeOH se le añadieron NaBH₃CN (10 mg, 0,159 mmol), aldehído de isobutilo (0,01 ml, 0,109 mmol) seguido de HOAc (0,01 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. El residuo en bruto se aisló por HPLC preparativa usando ACN del 0 al 100% en H₂O con TFA al 0,1% como disolvente de eluyendo, proporcionando el **Ejemplo 7** (15 mg, 55%) en forma de un polvo de color blanquecino. EM (EN) m/z 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

Fenilmetil éster del ácido espiro[3H-indolo-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1-[2-(2-benzotiazolilamino)fenil]-1,2-dihidro-:

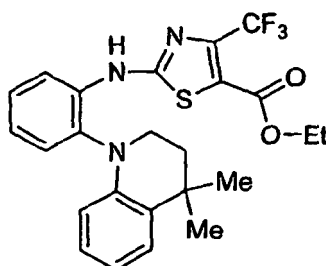
25



5 A una solución de 2-amino tiofenol (44 mg, 0,35 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 se le añadió **6e** (50 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 10% en CH_2Cl_2 como disolvente de eluyendo, proporcionando el **Ejemplo 8** (51 mg, 55%) en forma de un polvo blanquecino. EM (EN) m/z 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

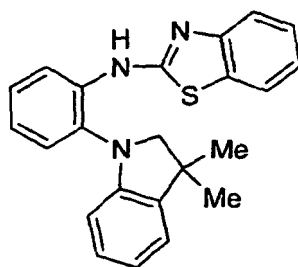
2-(2-(4,4-Dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo



10 Siguiendo procedimientos similares a los del **Ejemplo 1**, se obtuvo el **Ejemplo 9**. CL-EM m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

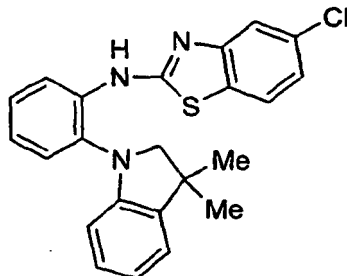
Ejemplo 10

N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina

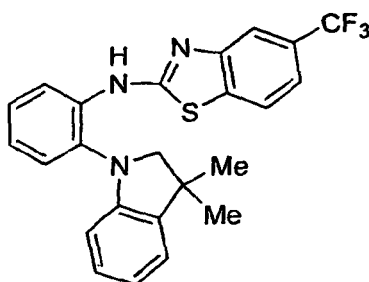


15 Se mezclaron 51,2 mg (0,183 mmol) de 1-(2-isotiocianatofenil)-3,3-dimetilindolina con 22,9 mg (0,183 mmol) de 2-aminobencenotiol y 4 ml de piridina seca. La mezcla se agitó a ta durante una noche en una atmósfera de N_2 y después se calentó a 110 °C durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió hielo/agua, la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO_4 y se concentró, produciendo 102,4 mg de aceite en bruto que se purificó por HPLC preparativa (A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$; B = 90:10:0,1 de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$), proporcionando el **Ejemplo 10** en forma de un polvo de color gris. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (s, 6H); 3,57 (s, 2H); 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,79 (t, J = 7,25 Hz, 1H); 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,07 (d, J = 7,03 Hz, 1H); 7,23-7,28 (m, 2 H); 7,38-7,45 (m, 2 H); 7,49 (d, J = 9,1 Hz, 2H); 7,54-7,59 (m, 2H); EMAR (IEN) m/z calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+ 372,1534$, observado 372,1539.

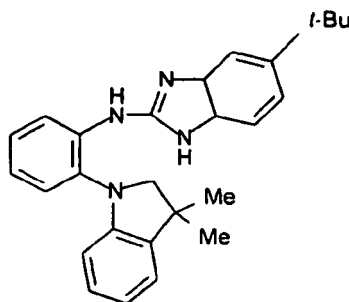
De acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 10** y usando los reactivos apropiados, se prepararon los **Ejemplos 11-12**.

Ejemplo 11**5-cloro-N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina**

5 A partir de 52,2 mg (0,186 mmol) de 1-(2-isotiocianatofenil)-3,3-dimetilindolina y 29,7 mg (0,186 mmol) de 2-amino-4-clorobenzenotiol, dando el **Ejemplo 11** en forma de un polvo de color gris. EMAR (IEN) m/z calc. para $C_{23}H_{21}N_3SCl$ $[M + H]^+$ 406,1145, observado 406,1133.

Ejemplo 12**N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-amina**

10 A partir de 68 mg (0,243 mmol) de 1-(2-isotiocianatofenil)-3,3-dimetilindolina y 64,5 mg (0,243 mmol) de 2-amino-4-trifluorometil bencenotiol, dando el **Ejemplo 12** en forma de un polvo de color gris. EMAR (IEN) m/z calc. para $C_{24}H_{21}N_3SF_3$ $[M + H]^+$ 440,1408, observado 440,1407.

Ejemplo 13**5-terc-butil-N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina**

15 Se disolvió 4-terc-butil-1,2-diamina benceno (94 mg, 0,517 mmol, 2 equiv.) en DCE (4 ml). A 0 °C, se añadió lentamente 1-(2-isotiocianatofenil)-3,3-dimetilindolina (80 mg, 0,285 mmol) en DCE (2 ml). Toda la mezcla se agitó durante una noche, se añadió EDC (78 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo durante una noche a ta. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa (A = 90:10:0,1 de $H_2O:MeOH:TFA$; B = 90:10:0,1 de $MeOH:H_2O:TFA$), proporcionando el **Ejemplo 13** en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM IEN m/z 411 $[M+H]^+$.

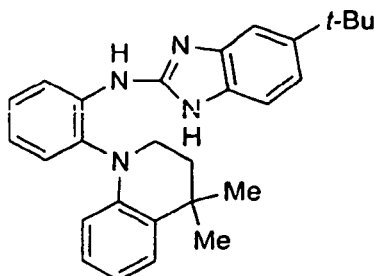
20

De acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 13** y haciendo reaccionar 2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)bencenamina, que se ha preparado como anteriormente, con los reactivos apropiados, se prepararon los

Ejemplos 14-15.

Ejemplo 14

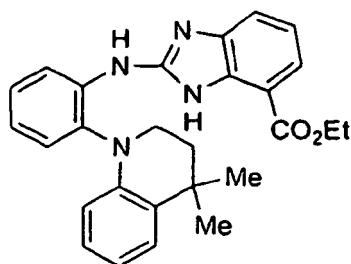
5-terc-butil-N-(2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina



5 CL-EM m/z 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

2-(2-(4,4-Dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenilamino)-3H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de etilo

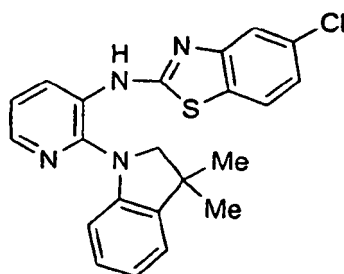


CL-EM m/z 441 [M+H]⁺.

10 De acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 10** y haciendo reaccionar 1-(3-isotiocianatopiridin-2-il)-3,3-dimetilindolina con los reactivos apropiados, se prepararon los **Ejemplos 16-18**.

Ejemplo 16

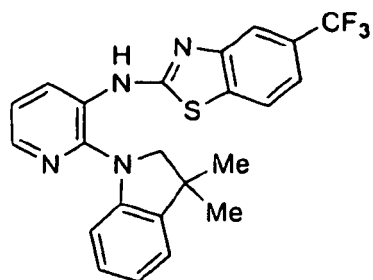
5-cloro-N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina



15 A partir de 58 mg (0,206 mmol) de 1-(3-isotiocianatopiridin-2-il)-3,3-dimetilindolina y 40,4 mg (0,420 mmol) de sal HCl de 2-amino-4-clorobenzenotiol, dando el **Ejemplo 16** en forma de un polvo de color amarillo. EMAR (IEN) m/z calc. para C₂₂H₂₀N₄ClS [M + H]⁺ 407,1097, observado 407,1093.

Ejemplo 17

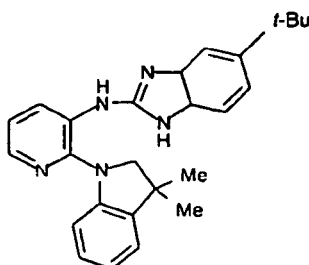
N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-amina



A partir de 64,8 mg (0,230 mmol) de 1-(3-isotiocianatopiridin-2-il)-3,3-dimetilindolina y 52,8 mg (0,230 mmol) de 2-amino-4-trifluorometil bencenotiol, dando el **Ejemplo 17** en forma de un polvo de color amarillo. EMAR (IEN) m/z calc. para $C_{23}H_{20}N_4SF_3$ $[M + H]^+$ 441,1361, observado 441,1358.

5 Ejemplo 18

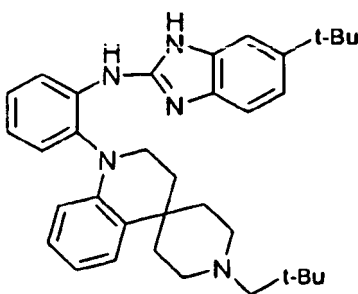
5-terc-butil-N-(2-(3,3-dimetilindolin-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina



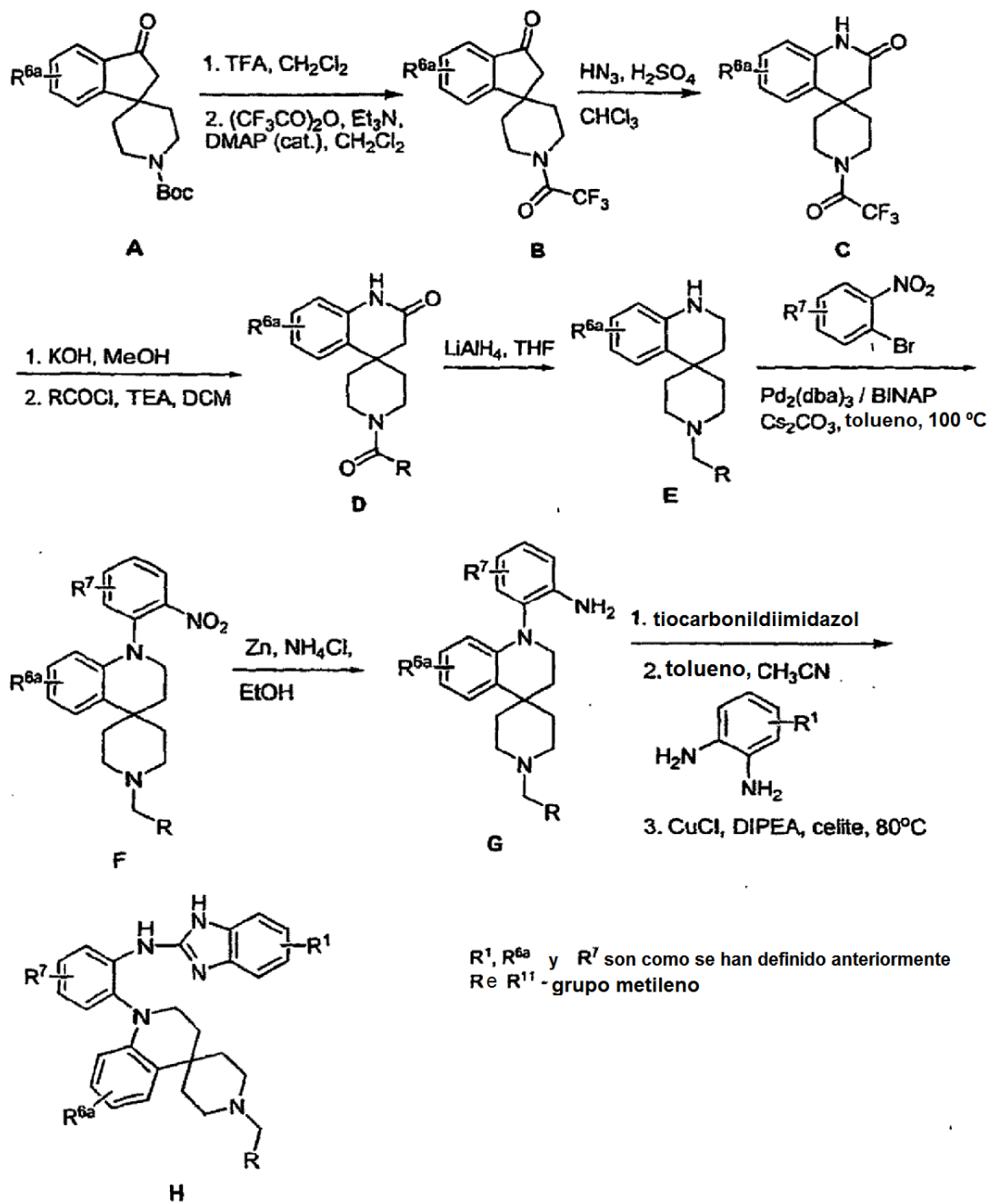
97 mg (0,59 mmol) de 4-terc-butil-1,2-diamino benceno y (144 mg, 0,51 mmol, 0,87 equiv.) de isotiocianato, dando el **Ejemplo 18** en forma de un polvo de color amarillo. EMAR (IEN) m/z calc. para $C_{26}H_{30}N_5$ $[M + H]^+$ 412,2501, observado 412,2510.

10 Ejemplo 19

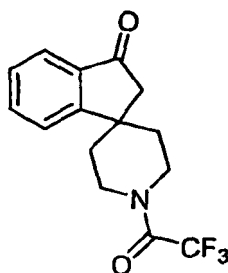
6-terc-butil-N-(2-(1-neopentil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolina]-1'-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina



15 **Esquema de reacción general para la preparación del Ejemplo 19**



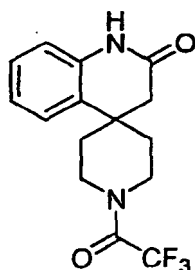
19a. 1'-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[inden-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona:



Se añadió TFA (25 ml) a una solución de 3-oxo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo

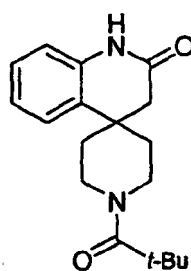
disponible en el mercado (5,0 g, 16,6 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar a ta durante 30 min. La reacción se evaporó y se secó a alto vacío durante 30 min. La amina en bruto se disolvió en diclorometano (25 ml) y trietilamina (6,9 ml, 49,8 mmol) y se añadieron trifluoroanhídrido acético (2,6 ml, 18,3 mmol) y DMAP (20 mg, 0,17 mmol) en ese orden. La reacción se agitó a ta durante 2 h, después se diluyó en diclorometano y se lavó con agua, una solución sat. de NH₄Cl y salmuera. Después, los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, dando **19a** en forma de un sólido de color amarillo claro (4,55 g, 92%). (M+H)⁺ = 298. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,66 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 4,69 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 4,13 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 3,30 (1, J = 11,8 Hz, 1H); 2,90 (t, J = 13,4 Hz, 1H); 2,68 (m, 2H); 2,05 (dt, J = 13,6, 3,8 Hz, 2H); 1,66 (d, J = 13,9 Hz, 2H).

10 **19b. 1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona:**



Se añadió lentamente H₂SO₄ concentrado (1,1 ml) a azida sódica (2,49 g, 38,3 mmol) en agua (2,7 ml) y cloroformo (15 ml) manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 3 h a ta. A la solución se le añadió Na₂SO₄ para secarla y después la solución de cloroformo resultante (que contenía HN₃) se decantó en una solución de **19a** (4,55 g, 15,3 mmol) en cloroformo (16 ml). Se añadió H₂SO₄ concentrado (4,1 ml) y la reacción se agitó durante 30 min a ta. La mezcla se calentó a 50 °C durante 45 min y después se agitó a ta durante 2 h. La reacción se vertió en una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x) y con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre Biotage usando EtOAc/CH₂Cl₂ (50-80%), dando **19b** en forma de una espuma ligeramente coloreada (2,6 g, 54%). (M+H)⁺ = 313. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (s, 1H); 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,44 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 3,92 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 3,48 (t, J = 13,2 Hz, 1H); 3,18 (t, J = 11,9 Hz, 1H); 2,77 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H).

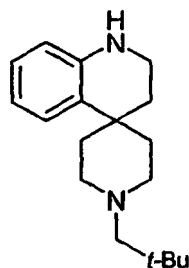
20 **19c. 1-pivaloil-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona:**



Se añadió KOH (0,65 g, 11,5 mmol) en agua (3,0 ml) a **19b** (1,20 g, 3,8 mmol) en metanol (15 ml) y se agitó a ta durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl conc. (1 ml) y después se concentró. La mezcla de reacción bruta se evaporó en tolueno para retirar agua. La amina en bruto se recogió en diclorometano (30 ml) y se añadieron trietilamina (2,5 ml, 19,2 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,9 ml, 7,7 mmol). Éste se agitó a ta durante 4 h y después se añadió agua para interrumpir la reacción. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre Biotage usando EtOAc/Hexanos (50-100%), dando **19c** en forma de un sólido de color blanco (0,91 g, 79%). (M+H)⁺ = 301. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (s, 1H); 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,30 (m, 2H); 3,18 (m, 2H); 2,75 (s, 2H); 1,91 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,28 (s, 9H).

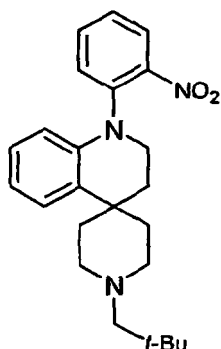
25 **19d. 1-neopentil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolina] :**

30
35



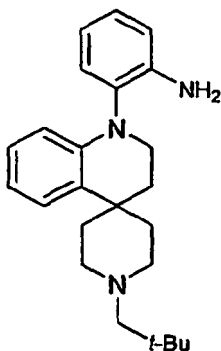
5 A **19c** se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,57 g, 15,2 mmol) en THF (30,0 ml) a ta y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se interrumpió mediante la adición gota a gota de varias gotas de una solución sat. de Na_2SO_4 . Después de la precipitación de las sales de aluminio, la mezcla resultante se filtró a través de Celite[®] y se evaporó, dando **19d** (670 mg, 81%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 3,70 (s a, 1H); 3,23 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,49 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H); 2,13 (m, 2H); 2,08 (s, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,53 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H); 0,89 (s, 9H).

19e. 1-neopentil-1'-(2-nitrofenil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolina]:



10 Se añadió tolueno (2,0 ml, rociado con argón durante 30 min) a un matraz cerrado herméticamente que contenía **19d** (100 mg, 0,37 mmol), 1-bromo-2-nitrobenceno (148 mg, 0,73 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 mg, 0,004 mmol), rac-BINAP (7 mg, 0,011 mmol) y carbonato de cesio (167 mg, 0,51 mmol) en una atmósfera de argón. Después, la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre Biotage usando EtOAc/Hexanos (10-20%), dando **19e** en forma de un sólido de color rojo (130 mg, 90%). (M+H)⁺ = 394. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,86 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H); 7,54 (td, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H); 7,43 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H); 7,38 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H); 7,24 (td, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H); 6,90 (td, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H); 6,81 (td, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H); 6,42 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H); 3,70 (s a, 1H); 3,30 (s a, 1H); 2,68 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H); 2,50 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H); 2,50-1,90 (m a, 4H); 2,09 (s, 2H); 1,70 (s a, 2H); 0,89 (s, 9H).

19f. 1-neopentil-1'-(2-aminofenil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolina]:



20 Se añadieron cinc (216 mg, 3,30 mmol) a **19e** (130 mg, 0,33 mmol) y cloruro de amonio (177 mg, 3,30 mmol) en etanol (5,0 ml) a ta y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite[®] y después se concentró, dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando **19f** en forma de un sólido de color castaño (76 mg, 63%). (M+H)⁺ = 364. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,42 (d, $J =$

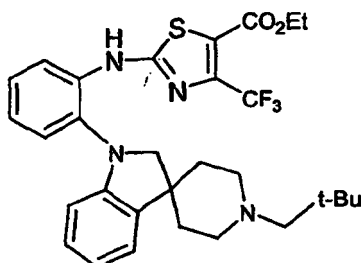
7,6 Hz, 1H); 7,15-7,07 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,87-6,74 (m, 3H); 6,22 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H); 3,70 (s a, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 2,70 (m a, 2H); 2,55 (m a, 2H); 2,37 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,10 (m, 3H); 1,89 (m, 1H); 1,75 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 1,55 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 19

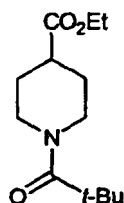
- 5 Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (12 mg, 0,07 mmol) a **19f** (20 mg, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a ta y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando isotiocianato en bruto. Se añadió 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (9 mg, 0,06 mmol) al isotiocianato en tolueno (1,0 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) y se agitó a ta durante una noche Celite® (10 mg), se añadieron cloruro de cobre (I) (11 mg, 0,12 mmol) y diisopropiltilamina (16 mg, 0,12 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió una solución sat. de NH₄Cl (1 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y después los productos orgánicos se separaron y se evaporaron, dando el producto en bruto. El producto en bruto se recogió en DMF y se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 19** en forma de un sólido coloreado (4 mg, 14%). (M+H)⁺ = 536.

Ejemplo 20

- 15 **2-(2-(1'-Neopentilespro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)fenilamino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo**

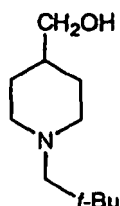


20a. 1-pivaloilpiperidina-4-carboxilato de etilo:



- 20 Se disolvió isonipecotato de etilo (20 ml, 130 mmol) en 130 ml de diclorometano, se enfrió a 0 °C y se añadió trietil amina (19,9 ml, 143 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (16,8 ml, 136 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución de ácido clorhídrico (1,0 M, ac.), bicarbonato sódico (ac., sat.) y cloruro sódico (ac., sat.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró, proporcionando 29,5 g (94%) de **20a** en forma de un líquido de color naranja pálido. CL-EM m/z 242 [M+H]⁺.

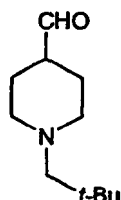
- 25 **20b. (1-neopentilpiperidin-4-il)metanol:**



- 30 Se disolvió **20a** (29,5 g, 122 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (s) (10,6 g, 279 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de cristales hidratados de sulfato sódico (Na₂SO₄·10H₂O) hasta que no hubo más burbujeo en la adición seguido de 20 ml de agua. La mezcla se filtró a través de Celite® y el Celite® se lavó con

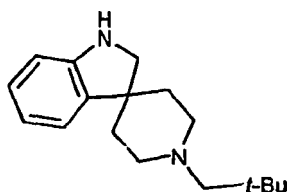
éter dietílico. El disolvente se retiró del filtrado, proporcionando **20g** (97%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

20c. 1-Neopentilpiperidina-4-carbaldehído:



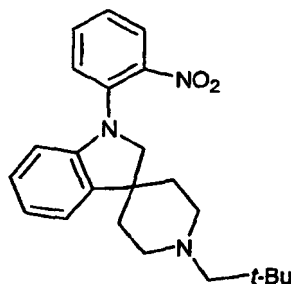
5 A una solución de cloruro de oxalilo (490 µl, 5,6 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DMSO (796 µl, 11,2 mmol) seguido de la adición de una solución de **20b** (943 mg, 5,6 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió TEA (3,6 ml, 25,5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min, se calentó a ta y se agitó a ta durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, dando **20c** en forma de un semi-sólido de color amarillo (880 mg).

20d. 1'-Neopentilespiro[indolin-3,4'-piperidina]:



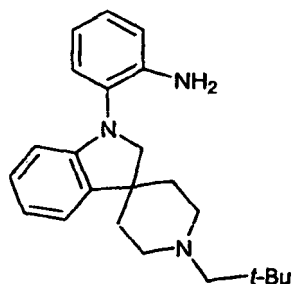
15 A una solución de **20c** (2,6 g, 14,2 mmol) en AcOH (40 ml) se le añadió fenil hidrazina (14,6 ml, 14,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (4,9 ml, 38,3 mmol). La reacción se calentó inmediatamente a 80 °C (baño de aceite precalentado) durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió cuidadosamente en porciones NaBH₄. La reacción se agitó a ta durante una noche, se interrumpió con agua y se concentró. El residuo se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, dando el producto en bruto en forma de un sólido de color naranja. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-20%/DCM) proporcionó **20d** en forma de un sólido de color amarillo (1,91 g). CL-EM m/z 259,1 [M+H]⁺.

20e. 1'-neopentil-1-(2-nitrofenil)espiro[indolin-3,4'-piperidina] :



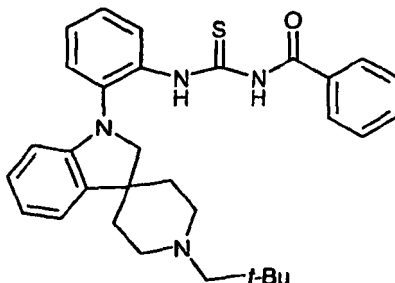
25 A una solución de **20d** (1,61 g, 8 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadieron CsCO₃ (5,2 g, 16 mmol), rac-BINAP (224 mg, 0,36 mmol) y Pd₂(dba)₃ (110 mg, 0,12 mmol) mientras se burbujeaba argón a través de la mezcla. La mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con hexano, se cargó sobre una columna de 40 g de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 0-50%/hexano, dando **20e** en forma de un aceite espeso de color naranja (1,44 g). CL-EM m/z 380,1 [M+H]⁺.

20f. 2-(1'-neopentilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)anilina:



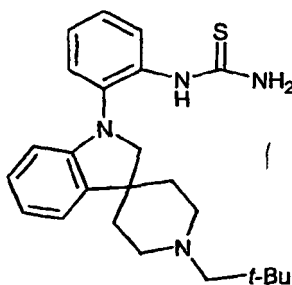
A una solución de **20e** (1,44 g, 3,79 mmol) en MeOH/THF (2:1, 75 ml) se le añadió Pd al 10%/C (387 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró, dando **20f** en forma de un sólido de color blanco (1,3 g). CL-EM m/z 350,1 [M+H]⁺.

5 **20g. N-(2-(1'-neopentilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)fenilcarbamoil)benzamida:**



Una mezcla de **20f** (118 mg, 0,33 mmol) y isotiocianato de benzoilo (63 µl, 0,47 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a ta durante 3 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10%/DCM), dando **20g**, en forma de un sólido de color amarillo (156 mg). CL-EM m/z 513,06 [M+H]⁺.

10 **20h. 1-(2-(1'-neopentilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)fenil)tiourea:**



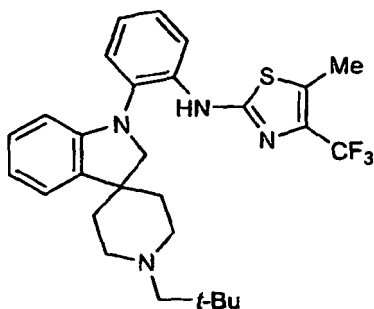
Una mezcla de **20g** (138 mg, 0,27 mmol) y LiOH 1 N (0,5 ml) en THF/MeOH (2:1, 3 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10%/DCM), dando **20h** en forma de un sólido de color amarillo (83 mg). CL-EM m/z 409,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

Una mezcla de **20h** (20 mg, 0,05 mmol), 2-cloro-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (15 µl) y 2,6-lutidina (9 µl, 0,07 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a 95 °C durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa inversa, dando el **Ejemplo 20** (sal TFA, 12 mg) en forma de una película de color amarillo. CL-EM m/z 573,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

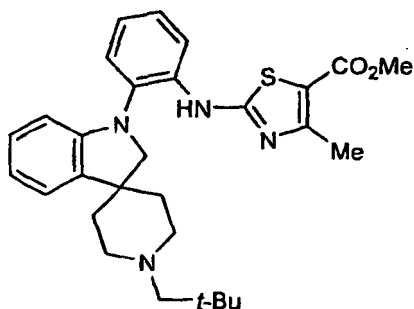
5-metil-N-(2-(1'-neopentilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)fenil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina



El **Ejemplo 21** se preparó a partir de **20h** usando el procedimiento que se ha descrito para el **Ejemplo 20**, dando la sal TFA en forma de una película de color amarillo. CL-EM m/z 515,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

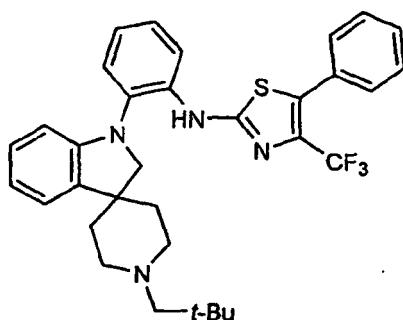
- 5 **4-Metil-2-(2-(1'-neopentilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)fenilamino)tiazol-5-carboxilato de metilo**



El **Ejemplo 22** se preparó a partir de **20h** usando el procedimiento que se ha descrito para el **Ejemplo 1**, dando la sal TFA en forma de una película de color amarillo. CL-EM m/z 505,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

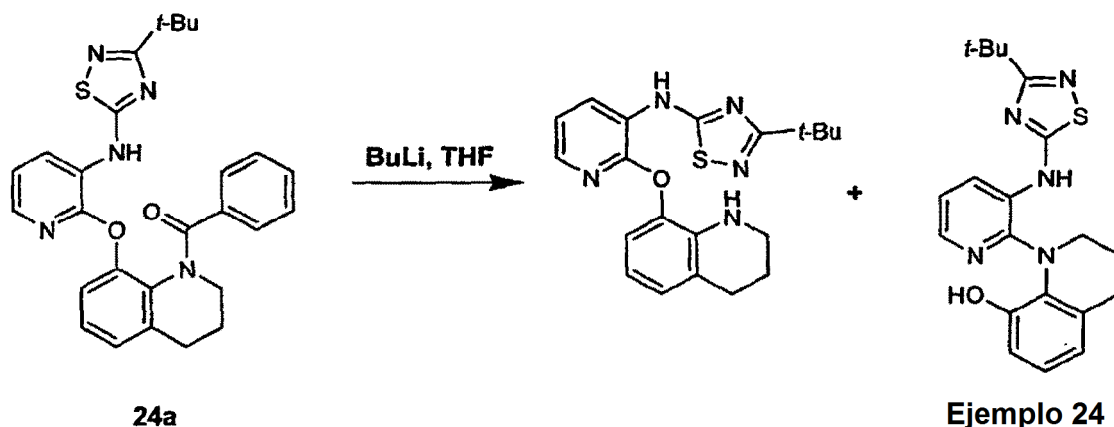
- 10 **N-(2-(1'-neopentilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)fenil)-5-fenil-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina**



El **Ejemplo 23** se preparó a partir de **20h** usando el procedimiento que se ha descrito para el **Ejemplo 20**, dando la sal TFA en forma de una película de color amarillo. CL-EM m/z 577,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

- 15 **1-(3-(3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ol**



24a. **intermedio** **3-amino-fenoxipiridilo** **((8-(3-aminopiridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(fenil)metanona):**

5 Se preparó **24a** de acuerdo con la secuencia descrita en el Esquema 13 en la Solicitud de Patente de Estados Unidos 11/126,915, que se incorpora en el presente documento por referencia.

10 Se enfrió **24a** (12 mg, 0,025 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C. Se añadió butil litio (120 µl, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La fase orgánicas se combinaron, se secaron usando sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el **Ejemplo 24** (1,3 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, Acetona) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,83-1,94 (m, 2 H) 2,83 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,41 (ddd, J = 5,12, 3,03, 2,72 Hz, 2 H) 6,51 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H) 6,63 (dd, J = 7,45, 1,14 Hz, 1 H) 6,72 (t, J = 7,71 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,08, 4,80 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 4,80, 1,77 Hz, 1 H) 8,84 (dd, J = 8,08, 1,52 Hz, 1 H) 9,73 (s, 1 H). M+H = 382.

Utilidad

15 Los compuestos de la presente invención son agentes antiplaquetarios y por tanto son útiles para mantener la fluidez de la sangre. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados a plaquetas. Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno asociado a plaquetas” se refiere a cualquier trastorno que puede impedirse, aliviarse parcialmente o curarse mediante la administración de un agente antiplaquetario.

20 La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, inhibiendo, por ejemplo, la agregación, adhesión o secreción del contenido granular de las plaquetas.

25 El término “trombosis”, como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (en plural trombos); coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de tejidos proporcionados por el vaso. El término “embolismo”, como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o material extraño que ha llegado a este sitio de alojamiento por la corriente sanguínea. El término “tromboembolismo”, como se usa en el presente documento, se refiere a obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por la corriente sanguínea desde el sitio de origen para taponar otro vaso.

30 En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, la activación de plaquetas y/o la agregación de plaquetas). La expresión “trastornos (o afecciones) tromboembólicos”, como se usa en el presente documento, también incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares arteriales o venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

35 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 agudos coronarios (tales como enfermedad de arteria coronaria, infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable e IM sin Onda Q), ictus tromboembólico (tal como resultante de fibrilación auricular o trombo muro ventricular (fracción de baja eyección)); trombosis venosa (incluyendo trombosis venosa profunda); trombosis arterial; trombosis cerebral; embolismo pulmonar; embolismo cerebral; embolismos renales; enfermedad arterial periférica oclusiva (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica en piernas, prevención de amputaciones, prevención de morbilidad cardiovascular tal como IM, ataque isquémico transitorio, ictus, o muerte súbita isquémica);

consecuencias tromboembólicas de cirugía, cardiología intervencional o inmovilidad; consecuencias tromboembólicas de medicación (tales como anticonceptivos orales, sustitución hormonal y heparina); consecuencias trombóticas de enfermedad aterosclerótica vascular y rotura de placa aterosclerótica que conduce a isquemia tisular; prevención de la formación de placas ateroscleróticas; aterosclerosis por trasplante; complicaciones tromboembólicas del embarazo incluyendo muerte fetal; consecuencias tromboembólicas de trombofilia (por ejemplo Factor V Leiden y homocistinemia); consecuencias protrombóticas y/o complicaciones de cáncer, coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada (CID)); síndromes de coagulación; aterosclerosis por reestructuración vascular; restenosis e infección sistémica; prevención de metástasis e implante tumoral; complicaciones diabéticas incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía; inflamación (por ejemplo, tromboflebitis); isquemia (tal como la resultante de oclusión vascular, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, ictus y enfermedades cerebrovasculares relacionadas); síndrome de Kasabach-Merritt; fibrilación auricular; dilatación ventricular (que incluye miopatía cardíaca dilatada e insuficiencia cardíaca); restenosis (por ejemplo, después de lesión arterial inducida tanto endógena como exógenamente); trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los dispositivos o implantes médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres internos, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de accesos vasculares e injertos de vasos. El procedimiento incluye, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis.

Además de actuar como agentes antiplaquetarios, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar utilidad en otras situaciones diversas que se incluyen como inhibidores de la reabsorción ósea tal como las encontradas en diversas afecciones osteoporóticas, como inhibidores de secreción de insulina en afecciones de hiperinsulinemia, como agentes vasoconstrictores tales como los usados en casos de choque septicémico o hipovolémico, como inhibidores de la relajación del músculo liso como para el tratamiento de incontinencia o en otros casos en los que la inhibición de la transmisión de los nervios simpáticos sería de beneficio terapéutico tal como la regeneración tisular neuronal o nociceptiva. Recientemente se han revisado estas y otras muchas posibles utilidades para los antagonistas de P2Y₁ (Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9) y se sugieren en su contenido.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles adicionalmente como agentes de diagnóstico y adyuvantes. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser útiles manteniendo la reactividad de la sangre completa fraccionada que contiene plaquetas tal como se requiere para ensayos analíticos y biológicos o transfusiones. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para mantener 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 mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos en relación con cirugía vascular o cardiología intervencional 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

Para identificar inhibidores de [³³P] 2MeS-ADP que se unen a receptores de P2Y₁ humanos clonados se usó un ensayo de unión a membrana. El clon de ADNc para el P2Y₁ humano se obtuvo de Incyte Pharmaceuticals y su secuencia se confirmó mediante técnicas establecidas (para un resumen de técnicas usadas véase Ausubel, F. y col. Current Protocols in Molecular Biology 1995 John Wiley and Sons, NY, NY). Las secuencias codificantes esenciales se subclonaron en pCDNA 3.1 (Invitrogen) para producir una construcción de expresión de P2Y₁. Después, esta construcción se transfectó en la estirpe celular embrionaria humana de riñón HEK-293 y se seleccionaron transfectantes estables en Genetcin® (sulfato G418; Life Technologies). Se exploraron diversas estirpes para determinar la actividad de unión y se seleccionó una (HEK293 N° 49) para posterior caracterización. Las membranas se prepararon cultivando HEK293 N° 49 en placas de 150 mm en DMEM/SBF al 10% en presencia de G418 1mg/ml hasta confluencia de las células del 80-90%. Después, las placas se lavaron dos veces con D-PBS frío (4 °C) y las células se recogieron por raspado en 10 ml de D-PBS. Las células se sedimentaron por centrifugación (1.000g, 10min, 4 °C) y el sedimento resultante se resuspendió en Tampón de Lisis (Tris 10 mM (7,4), MgCl₂ 5 mM que contenía un cóctel inhibidor de proteasa Complete® (Roche Cat N° 1873580) como recomienda el fabricante. Después, la suspensión se homogeneizó en un homogeneizador Dounce (10-15 impulsos; mortero B, en hielo) y el homogeneizado se centrifugó a 1.000 g, 4 °C, 5 min. para sedimentar residuos grandes. El sobrenadante se centrifugó a 150.000 g, 4 °C, durante 1 hora y el sedimento de membrana resultante se resuspendió en 0,5 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 ultrarrápidas WGA (PerkinElmer Life Sciences, Cat N° SMP105A) en un volumen de 200 µl que contenía ~ 45 fmol de receptor P2Y₁ (5 µg de proteína total), [³³P] 2MeS-ADP 0,5 nM (Perkin

Elmer, 2,000 Ci/mmol) y diversas concentraciones del compuesto de ensayo (normalmente entre 50 μ M y 10 pM) en Tampón B que contenía DMSO al 1%. Se dejó continuar las reacciones hasta terminar a temperatura ambiente durante 1 hora y después se aspiró la solución acuosa. Las placas se cerraron y el [33 P] unido a la placa se determinó mediante recuento por escintilación. Las curvas de respuesta a dosis (CI_{50}) se ajustaron por regresión no lineal (XLFit, ID Business Solutions Ltd.) y las constantes de unión (K_i) se calcularon usando la relación de Cheng-Prusoff ($K_i=CI_{50}/(1+L/K_d)$) en la que se determinó una K_d para 2MeS-ADP, con respecto al receptor P2Y₁, de 1,4 nM.

En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares descritos en los ejemplos anteriores, muestran valores de K_i iguales a o menores que 10 μ M en el ensayo de unión a P2Y₁, lo que demuestra de esta manera que estos compuestos preferidos de la presente invención son moduladores especialmente eficaces de la actividad de P2Y₁. Los compuestos más preferidos tienen un valor de K_i igual a o menor que 5 μ M, preferentemente igual a o menor que 1 μ M, más preferentemente igual a o menor que 0,5 μ M.-

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos puede determinarse usando modelos pertinentes *in vivo* de trombosis, que incluyen modelos *In Vivo* de Trombosis de Arteria Carótida Inducida Eléctricamente y Modelos *in vivo* de Trombosis de derivación arteriovenosa en conejos.

Modelo *in vivo* de Trombosis de Arteria Carótida Inducida Eléctricamente (TACE):

En este estudio puede usarse el modelo de TACE en conejos, descrito por Wong y col. (J Pharmacol Exp Ther 2000, 295, 212-218). Se anestesiaron conejos blancos de Nueva Zelanda macho con ketamina (IM 50 mg/kg + 50 mg/kg/h) y xilacina (IM 10 mg/kg + 10 mg/kg/h). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Para controlar el flujo sanguíneo se colocó una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida aislada. Antes de iniciar la trombosis, se proporcionaron agentes de ensayo o vehículo (por vía i.v., i.p., s.c. u oral). La formación del trombo se induce por estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 minutos a 4 mA usando un electrodo bipolar de acero inoxidable externo. El flujo sanguíneo de la carótida se midió continuamente durante un periodo de 90 minutos para controlar la oclusión inducida por el trombo. El flujo sanguíneo total de la carótida durante 90 minutos se calculó por regla trapezoidal. Después, el flujo promedio de la carótida durante 90 minutos se determinó convirtiendo el flujo sanguíneo total de la carótida durante 90 minutos con respecto al porcentaje del flujo sanguíneo total de control de la carótida, que resultaría si el flujo sanguíneo control se hubiese mantenido continuamente durante 90 minutos. El valor DE_{50} (dosis que aumentó el flujo promedio sanguíneo de la carótida durante 90 minutos con respecto al 50% del control) de los compuestos se calculó mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de Hill sigmoidea E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Modelo *in vivo* de Trombosis de Derivación Arteriovenosa (AV) en Conejos:

En este estudio puede usarse el modelo de derivación AV en conejos descrito por Wong y col. (Wong, P. C. y col. J Pharmacol Exp Ther 2000, 292, 351-357). Se anestesiaron conejos blancos de Nueva Zelanda macho con ketamina (IM 50 mg/kg + 50 mg/kg/h) y xilacina (IM 10 mg/kg + 10 mg/kg/h). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Se aísla la arteria femoral, vena yugular y vena femoral y se inserta un catéter. Se conecta un dispositivo de derivación AV cargado con solución salina entre la cánula de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de entubado de tipo tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de entubado (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un hilo de seda de 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral mediante la derivación AV hacia la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye a un hilo de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos más tarde, la derivación se desconecta y se pesa el hilo de seda cubierto por trombo. Los agentes de ensayo o vehículo se proporcionarán (por vía i.v., i.p., s.c. u oral) antes de abrir la derivación AV. Para cada grupo de tratamiento se determina la inhibición en porcentaje de la formación de trombo. Los valores DI_{50} (dosis que produce una inhibición de formación de trombo del 50%) se calcularon mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de Hill sigmoidea E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos otros agentes incluyen, pero sin limitación, agentes anticoagulantes o inhibidores de la coagulación, otros agentes antiplaquetarios o inhibidores de plaquetas, o agentes trombolíticos o fibrinolíticos.

La expresión "administrado en combinación" o "terapia de combinación" significa que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente al mamífero a tratar. Cuando cada componente se administra en combinación, puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden a diferentes puntos en el tiempo. Por tanto, cada componente puede administrarse por separado pero lo suficientemente cercano en el tiempo de manera que se proporcione el efecto terapéutico deseado.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados para su uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de Clase I (tales como propafenona); agentes de Clase II (tales como carvediol y propranolol); agentes de Clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de Clase IV (tales

como diltiazem y verapamil); desbloqueadores del canal K⁺ tales como inhibidores de I_{ACh}, e inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los descritos en el documento WO01/40231).

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 de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mybefradil); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas de receptores AT-1 de angiotensina (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan); antagonistas de receptores ET-A (por ejemplo, sitaxsentan, atrasentan y compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.359 y 6.043.265); antagonistas duales de ET-A/AT-1 (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (EPN); inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores duales de EPN-ACE) (por ejemplo, omapatrilat, gemopatrilat y nitratos); y β bloqueadores (por ejemplo, propranolol, nadolol o carvedilol).

Los ejemplos de otros agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, a los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfipirazona, sulindac y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los AINE, se prefiere la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen bloqueadores de glicoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, integrelina), antagonistas de receptores de tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil), antagonistas de receptores de tipo 1 activados por proteasa (PAR-1) (por ejemplo, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, incluyen: antagonistas de receptores de ADP (adenosin-difosfato) que incluyen antagonistas de P₂Y₁₂ y otros antagonistas de P₂Y₁. Los antagonistas de receptores P₂Y₁₂ preferidos, pero sin limitación son, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y AZD-6140, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina y el clopidogrel también son compuestos preferidos ya que se sabe que durante su uso, son más suaves que la aspirina en el tracto gastrointestinal. El agente incluso más preferido es el clopidogrel.

Los ejemplos anticoagulantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina y heparina (tanto heparina no fraccionada, tal como enoxaparina y dalteparina, como cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el mercado, por ejemplo LOVENOX™), pentasacáridos sintéticos, inhibidores de trombina de acción directa, que incluyen hirudina y argatroban, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, Arixtra™, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y los descritos en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), como se usa en el presente documento, significa inhibidores de la trombina, serina proteasa. Al inhibir la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por trombina, tales como activación de plaquetas mediada por trombina (como por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción de contenidos de gránulos plaquetarios que incluyen serotonina) y/o la formación de fibrina. Un experto en la materia conoce diversos inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837 y los descritos en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetil y péptidos del ácido borónico, tales como derivados del ácido α-aminoborónico C-terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y análogos de isotioronio correspondientes de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos de hirudina adecuados, denominados en el presente documento, hirólogos, tal como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, significa agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen activadores de plasminógeno tisular (APT, natural o recombinante) y formas modificadas de los mismos, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores de activadores de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2- antiplasmina y complejo activador estreptoquinasa plasminógeno anisolado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador

estreptoquinasa plasminógeno anisolado, como se desvela, por ejemplo, en la solicitud de patente europea N° 028.489, cuya descripción se incorpora por la presente en este documento por referencia en su interior. El término uroquinasa, como se usa en el presente documento, pretender indicar uroquinasa mono- y bicatenaria, refiriéndose también esta última a prouroquinasa.

- 5 Los ejemplos de bloqueadores de los canales de calcio adecuados (de tipo L o de tipo T) para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil.

Los ejemplos de glucósidos cardiacos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaina.

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

- 15 Los ejemplos de antagonistas de receptores de mineralocorticoides para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplerenona.

- 20 Los ejemplos de agentes reductores de colesterol/lípidos 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 (también conocido como itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (t.c.c. 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; ácido nicotínico; derivados del ácido fenofíbrico (por ejemplo, gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato); probucol; inhibidores de la absorción del colesterol e inhibidores de la proteína colesterol éster transferasa (por ejemplo CP-529414).

- 25 Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuado 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 glipicida); combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiozolidinodionas (por ejemplo troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), antagonistas 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 el documento WO00/59506, inhibidores del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) y de dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

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

- 35 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados 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, de COX-1 y/o de COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; piroxicam; 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.

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

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat, inhibidores de aP2 (tales como los descritos en el documento WO00/59506) y antagonistas de receptores cannabinoides CB1 (por ejemplo, rimonabant, AVE-1625, SR-147778 y CP-945598).

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

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

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

La administración de los compuestos de la presente invención (es decir, un primer agente terapéutico) en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (es decir, un segundo agente terapéutico), proporciona preferentemente una ventaja eficaz sobre los compuestos y agentes en solitario, preferentemente permitiendo al mismo tiempo el uso de menores cantidades de cada uno. Una menor dosificación minimiza los posibles efectos

secundarios, proporcionando por lo tanto un margen de seguridad aumentado. Se prefiere que al menos uno de los agentes terapéuticos se administre en una dosis sub-terapéutica. Incluso se prefiere más que el resto de los agentes terapéuticos se administren en dosis sub-terapéuticas. El término sub-terapéutico pretende indicar una cantidad de un agente terapéutico que por sí mismo no proporciona el efecto terapéutico deseado para la afección o enfermedad a tratar. La combinación sinérgica pretende indicar que el efecto observado de la combinación es mayor al de la suma de los agentes individuales administrados en solitario.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como patrón o control de calidad, en ensayos o experimentos que implican la inhibición del receptor plaquetario de ADP. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica el receptor plaquetario de ADP. Por ejemplo, podría usarse un compuesto de la presente invención como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con respecto a un compuesto con una actividad no conocida. Esto garantizaría a quien realiza el experimento que éste se realiza adecuadamente y proporcionaría una base para comparar, especialmente si el compuesto de ensayo fuese 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.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican el receptor plaquetario de ADP. Por ejemplo, la presencia de P2Y₁ en una muestra desconocida podría determinarse por adición, en la muestra, del compuesto en cuestión radiomarcado y midiendo el grado de unión al receptor P2Y₁.

La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, artículo de fabricación pretende 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 el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma salina 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. 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 sitúan dentro del segundo envase y el componente (c) se sitúa dentro o fuera del segundo envase. Localizado dentro del primer y segundo envase significa que el envase respectivo contiene el artículo en su interior.

El primer envase es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este envase puede ser para fabricar, conservar, fletar y/o comercializar de manera individual/a granel. El primer envase se destina para incluir un frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase usado para la fabricación, soporte, conservación o distribución de un producto farmacéutico.

El segundo envase es uno usado para incluir el primer envase y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo envase incluyen, pero sin limitación, estuches (por ejemplo de cartón o de plástico), embalajes, cajas de cartón, bolsas (por ejemplo bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar físicamente adherido en la parte externa del primer envase mediante cinta adhesiva, pegamento, grapa u otro procedimiento de adhesión o puede permanecer dentro del segundo envase sin ningún medio físico de adhesión al primer envase. Como alternativa, el prospecto se localiza fuera del segundo envase. Cuando se localiza fuera del segundo envase, se prefiere que el prospecto esté físicamente adherido mediante cinta adhesiva, pegamento, grapa u otro procedimiento de adhesión. Como alternativa puede estar adyacente o en contacto con la parte externa del segundo envase sin estar físicamente adherido.

El prospecto es una marca, etiqueta, marcador, etc. que presenta información relacionada con la composición farmacéutica localizada dentro del primer envase. La información presentada normalmente la determinará la agencia reguladora que controla el área en el que se comercializa el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto presenta específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede ser de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en la misma o en su interior. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con soporte adhesivo, etc.) en el que se ha formado (por ejemplo, impreso o aplicado) la información deseada.

Dosificación Y Formulación

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación prolongada o temporizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, pigmentos, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse de forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas de dosificación bien conocidas por expertos habituales en la técnica farmacéutica. Estas 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 variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente en 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; del tipo de tratamiento simultáneo; de la frecuencia del tratamiento; de la vía de administración, de la función renal y hepática del paciente y del efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz de fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

Como orientación general, la dosificación oral diaria 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 al día y más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, la dosis más preferida variará entre aproximadamente 0,01 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 dosis 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 transdérmicos en la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

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

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, en la mezcla, cuando se desee o sea necesario también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes 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 pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida 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 polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de hidrogeles de bloque reticulados o antipáticos.

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 0,1-95% 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. Para fabricar comprimidos por compresión pueden usarse diluyentes similares. Tanto cápsulas como comprimidos pueden fabricarse como productos de liberación prolongada para proporcionar liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos fabricados por compresión pueden revestirse con azúcar o con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o tener un revestimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener agentes colorantes y saporíferos para

aumentar la aprobación del paciente.

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

10 Los vehículos farmacéuticos adecuados se desvelan en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia típico en este campo.

15 Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente de 0,1 a 7,5 miligramos del segundo agente 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 de 5 a 100 miligramos por unidad de dosificación y el segundo agente anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 mg por unidad de dosificación.

20 Como orientación general, cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, una dosificación diaria puede ser típicamente de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente de 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención y aproximadamente de 1 a 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

25 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con agentes trombolíticos, 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 al 50-80% cuando se administra con el compuesto de la presente invención.

30 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, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

35 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 éstos 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 minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede tener un revestimiento entérico. Por medio del revestimiento entérico de uno de los principios activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que además, 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.

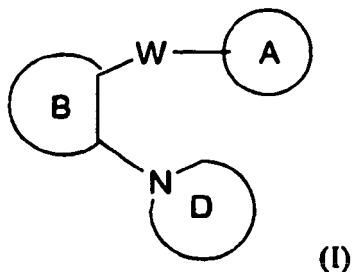
40 También puede revestirse uno de los principios activos con un material que influya en la liberación prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal y que también sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación prolongada puede estar adicionalmente revestido con cubierta entérica de manera que la liberación de este componente solamente se produce en el intestino. Otra estrategia más 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 uno de calidad

45 de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

50 Estos modos, así como otros, para minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, ya sea administrados en una sola forma de dosificación o administrados en formas individuales, aunque al mismo tiempo de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos con la presente descripción.

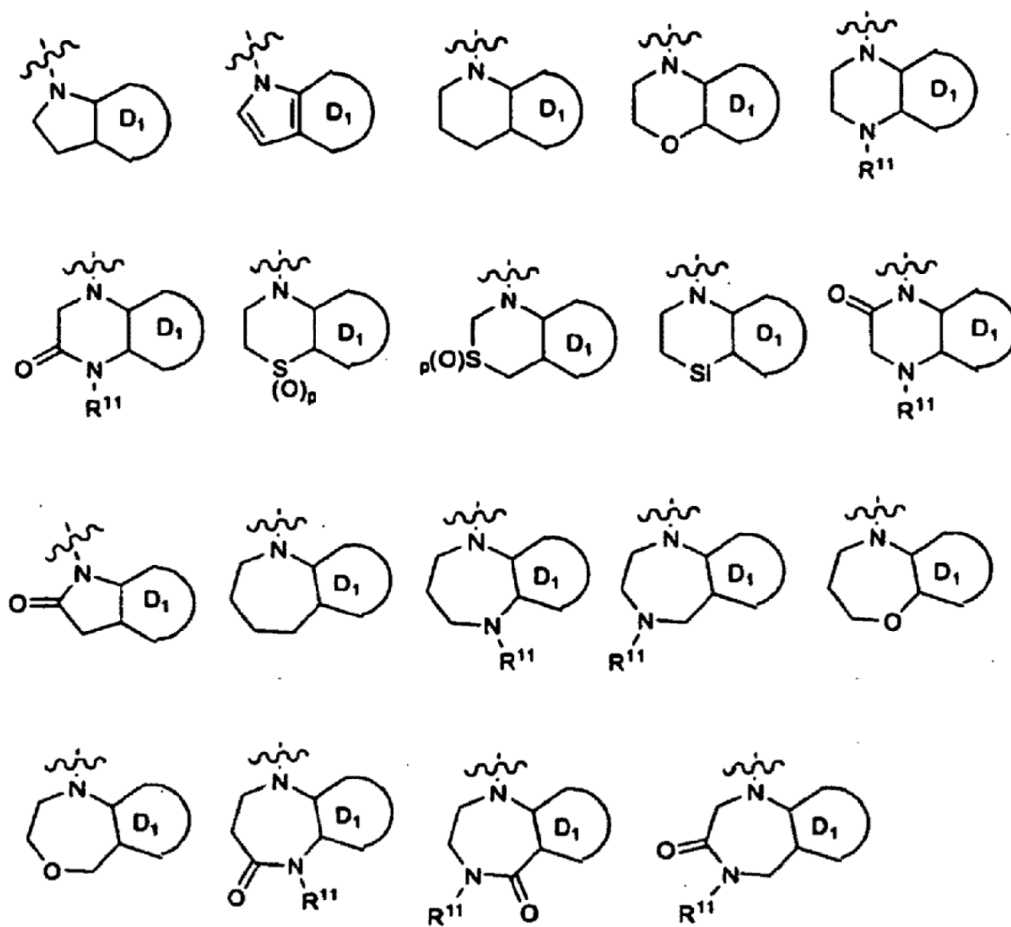
REIVINDICACIONES

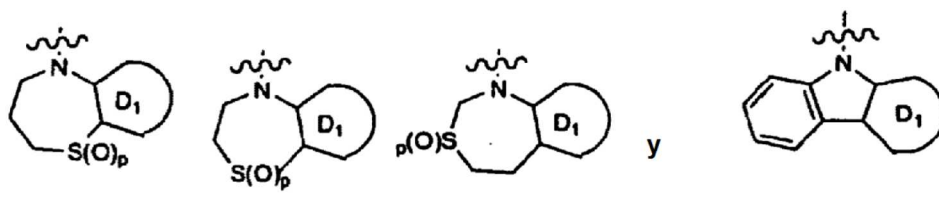
1. Un compuesto de Fórmula (1):



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

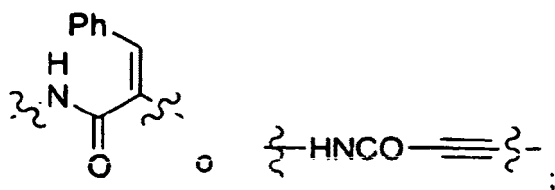
- 5 el anillo A es arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^1 , o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y $S(O)_p$, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^1 ; el anillo B es arilo C_{6-10} sustituido con 0-4 R^7 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR^{11} , $N \rightarrow O$, $S(O)_p$ y O, en la que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R^7 ;
- 10 el anillo D está sustituido con 0-5 R^{6a} y se selecciona entre:





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

5 W es NR¹⁸, O, S, -NHCOCH=CH-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂NH-, -NHSO₂CH₂-, -NHSO₂CH=CH-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



10 R¹ es, independientemente en cada aparición, =O F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -(CR^fR^f)_rOR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_rNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rC(O)R^c, -(CR^fR^f)_rCO₂R^c, -(CR^fR^f)_rC(O)NR¹²R¹³, -C(O)NR¹⁴(CR^fR^f)_nNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rOC(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)R^d, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)OR^h, -NR¹⁴(CR^fR^f)_nC(O)R^d, -NR¹⁴CO(CR^fR^f)_nOR^c, -(CH₂)_rCR¹³(=NOR^c), -(CH₂)_rC(NH₂)(=NOR^c), -S(O)_pNR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴S(O)_pNR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴S(O)_pR^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂R^d, -OP(O)(OEt)₂, -(CH₂)₂OP(O)(OEt)₂, -N(alquilo C₁₋₄)₃⁺Cl⁻, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R⁸, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R^b o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b;

15 como alternativa, dos R¹ 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 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p y 0-2 grupos carbonilo, en las que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-4 R^b;

20 R^{6a} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, I, -(CR^fR^f)_rOR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -(CR^fR^f)_rNR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_rC(O)OR^c, -(CR^fR^f)_rC(O)NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_rNR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)₂R^d, -S(O)₂R^d, Si(Me)₃, Si(alquilo C₁₋₄)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilo 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 0-1 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-1 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-1 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;

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

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

40 R⁷ es, independientemente en cada aparición, H, =O F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)₂R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^b o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

45 como alternativa, dos R⁷ en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N, NR¹¹ y S(O)_p, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^{7c}; R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo o bencilo;

50 R^{7c} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)₂R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₄, fenilo

- sustituido con 0-3 R^b o bencilo sustituido con 0-3 R^b;
- R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -
 (CR^fR^f)_rC(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-1 R^a, alquino C₂₋₄
 5 sustituido con 0-1 R^a, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -
 C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -
 C(O)O(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)O(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -
 C(O)NH(alquilo C₁₋₈), -C(O)NH(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NH(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(CH₂)_n(heteroarilo
 10 de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(O)₂(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -
 S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10
 miembros; en las que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y carbociclo están sustituidos con 0-2 R^b, y dicho
 heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p;
- R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fR^f)_rC(O)NR^fR^f,
 alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -
 15 C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)OCH₂(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)OCH₂(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -
 (CH₂)_nOC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nOC(O)(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nOC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -
 (CH₂)_nC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -
 (CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -
 (CH₂)_nOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nOC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nOC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros),
 20 -S(O)₂(c1-6 alquilo), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CR^fR^f)_n-(arilo
 C₆₋₁₀), o -(CR^fR^f)_n- heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- en las que dicho alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^g; y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^g y
 comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆; o -(CH₂)_n-fenilo;
- 25 como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo
 heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados
 entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- R¹⁴ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alqueno C₂₋₆ sustituido
 con 0-2 R^{14a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^g, o -(CH₂)_r-
 30 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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;
- R^{14a} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, OR^f Cl, F, Br, I, =O, CF₃, CN, NO₂, NR¹²R¹³, -
 C(O)R^f-C(O)OR^f, -C(O)NR¹²R¹³ o -S(O)_pR^f;
- R¹⁶ es, independientemente en cada aparición, H, F, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido
 35 con 0-2 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^b;
- R¹⁷ es, independientemente en cada aparición, H, OH, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;
- como alternativa, R¹⁶ y R¹⁷ en el mismo átomo de carbono se combinan para formar un anillo carbocíclico o
 heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre
 N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico
 40 está sustituido con 0-2 R^b;
- como alternativa, dos grupos R¹⁶ en los átomos adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o
 heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre
 N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico
 está sustituido con 0-2 R^b;
- 45 R¹⁸ es H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-
 2 R^a, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -S(O)₂R^h, -S(O)₂NR¹²R¹³, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3
 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S(O)_p y sustituidos con 0-3 R^b;
- R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF₃, CF₃, -(CR^fR^f)_rOR^c, -(CR^fR^f)_rSR^c, CN, -
 50 (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)_pR^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^f, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está
 sustituido con 0-3 R^e;
- R^b es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_rOR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -
 55 (CR^fR^f)_rNR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)_pR^d, -
 S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-,
 alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈
 sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros
 60 que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en las que
 dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alqueno
 C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -
 (CR^fR^f)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos
 65 de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está
 sustituido con 0-3 R^e; R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;

5 R^e es, independientemente en cada aparición, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, 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-OR^h, -(CF₂)_r-CF₃, Si(Me)₃, Si(Me)₂(t-Bu), Si(alquilo C₁₋₄)₃, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquino 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 las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

10 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 las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^g;

15 R^f es, independientemente en cada aparición, H, F, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; R^g es, independientemente en cada aparición, 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, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆;

20 R^h es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

25 Rⁱ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;

n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

s, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3; y

30 t, en cada aparición, se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

con la condición de que:

(i) cuando W es -NHSO₂-, el anillo B es quinoxalinileno y el anillo D es 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, entonces el anillo A sea distinto de fenilo o fenilo sustituido; o

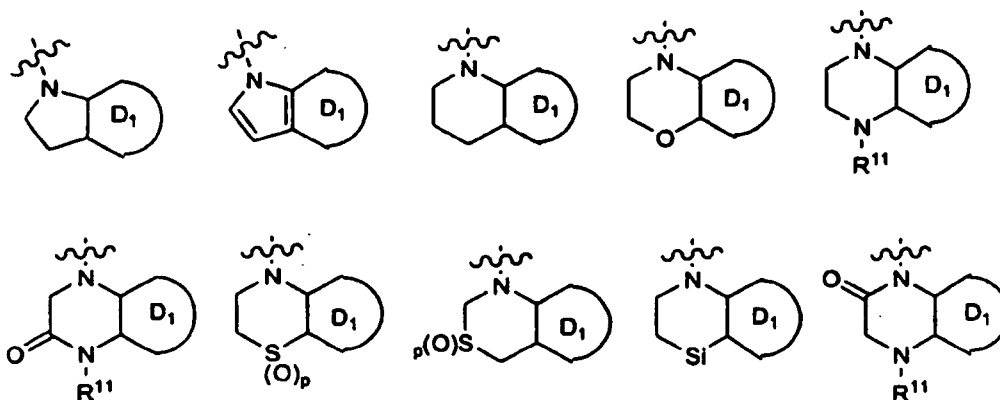
(ii) el compuesto sea distinto de 2-(2,3-dihidro-7-metilciclopent[b]indol-4(1H)-il)-N,N-difenilbencenamida.

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

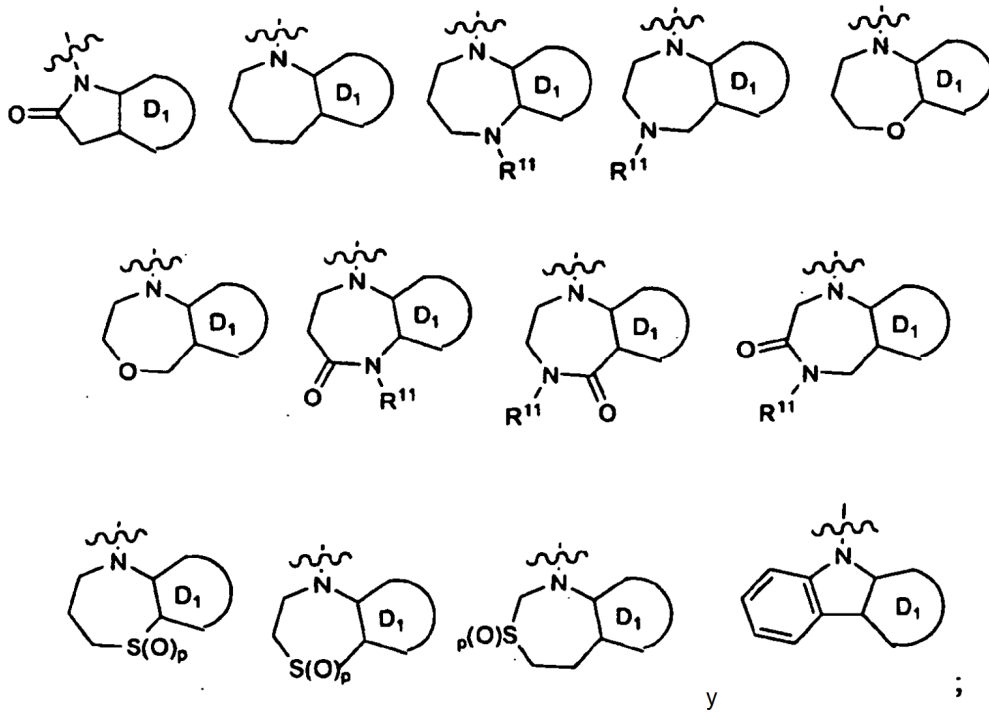
35 el anillo B es arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-4 R⁷ o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, NR¹¹, S(O)_p y O, en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-4 R⁷;

W es NR¹⁸, OS, -NHCOCH=CH-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂- o -NHSO₂CH=CH-; y

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

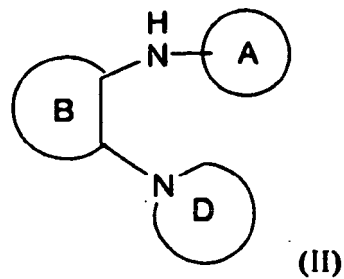


40

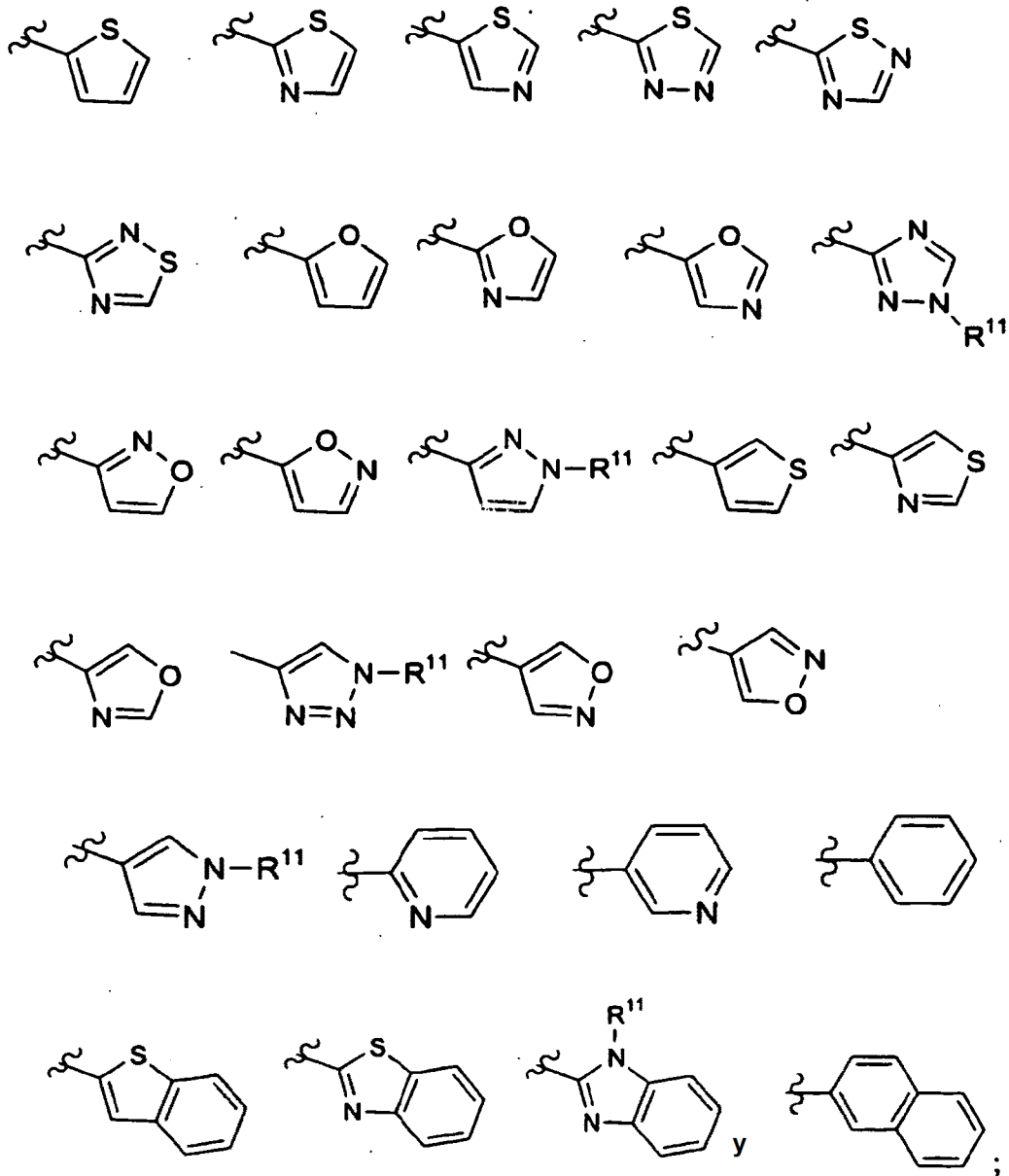


en las que D_1 se selecciona entre: ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

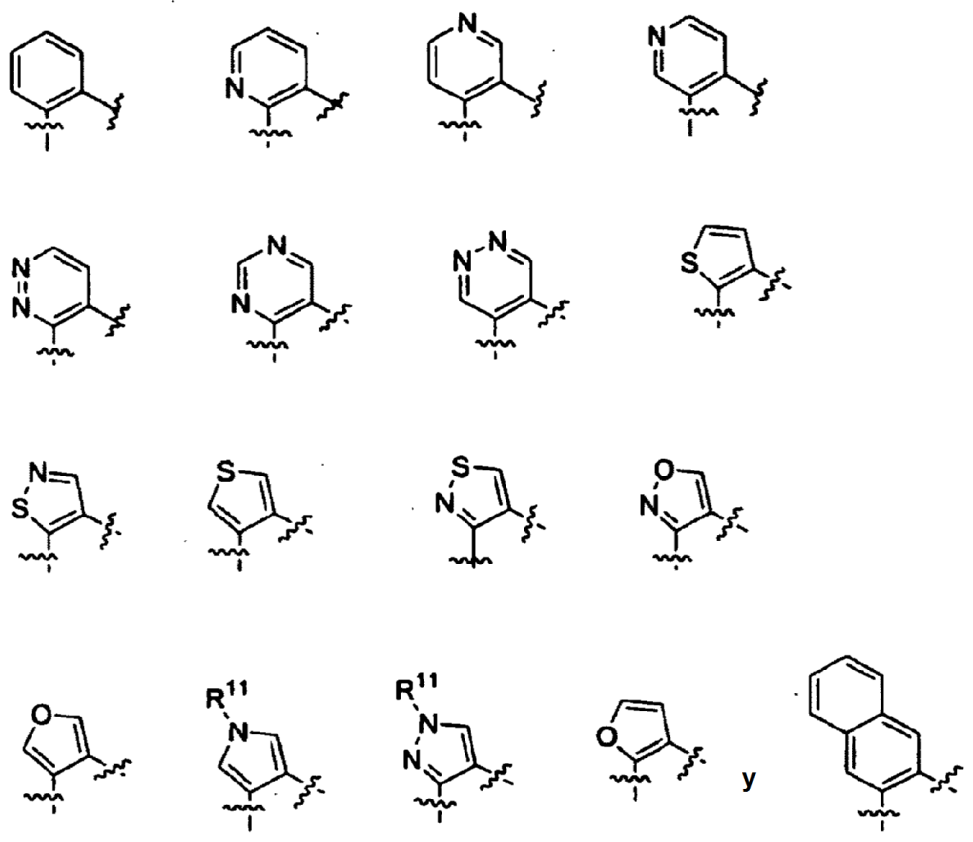
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



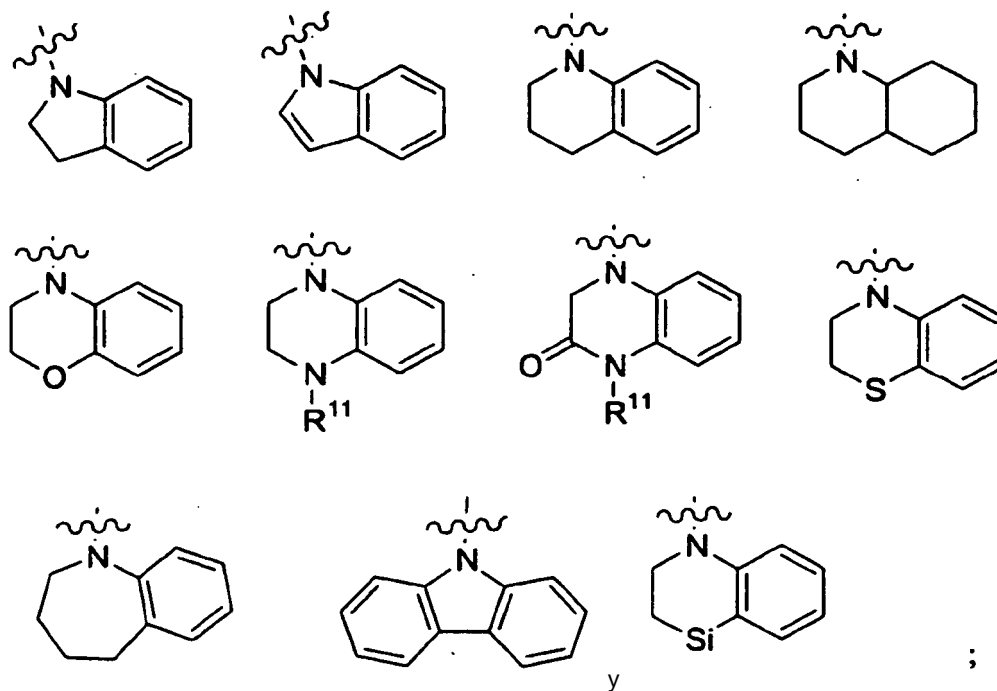
o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A está sustituido con 0-4 R^1 y se selecciona entre:



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



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



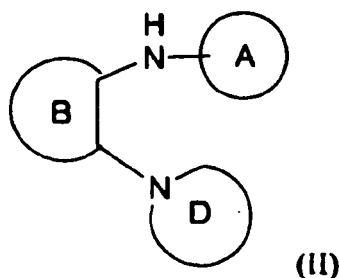
5

R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CF_2CF_3$, OCF_3 , $-OCF_2CF_2H$, $-OCF_2CF_3$, $SiMe_3$, $-(CR^fR^f)_r-OR^c$, SR^c , CN, NO_2 , $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$, $-(CR^fR^f)_u-C(O)R^c$, $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$, $-(CR^fR^f)_u-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-OP(O)(OEt)_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^a , $-(CR^fR^f)_u$ -carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b o $-(CR^fR^f)_u$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende:

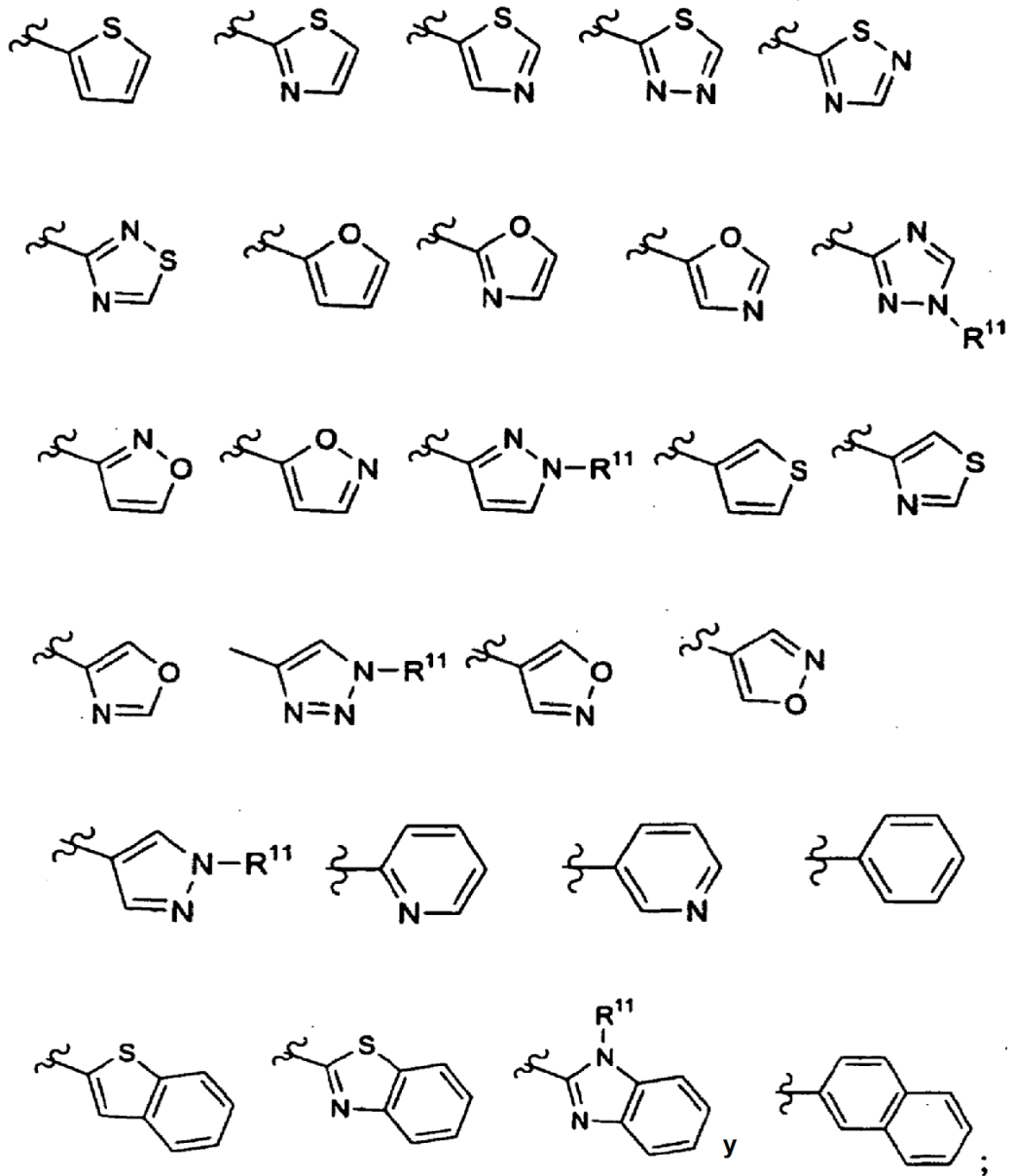
- átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b;
- como alternativa, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes se combinan con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹ O y S(O)_p y 0-1 grupos carbonilo, en las que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-2 R^b;
- R^{6a} es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, CF₃, OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c, -Si(Me)₃, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^e o -(CR^fR^f)_rheterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;
- como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos al mismo átomo de carbono o átomo de silicio, junto con el átomo de carbono o átomo de silicio al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;
- como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, Si y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^b;
- R⁷ es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b}, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;
- R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo o bencilo;
- R¹¹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros; en las que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b, y dicho heteroarilo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p;
- R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)OCH₂fenilo, -(CH₂)_nC(O)OCH₂(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nOC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nOC(O)fenilo, -(CH₂)_nOC(O)(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)Ofenilo, -(CH₂)_nC(O)O(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NHfenilo, -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_tOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_tOC(O)NHfenilo, -(CH₂)₂OC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CR^fR^f)_n-fenilo, o -(CR^fR^f)_n-heteroarilo de 5 a 6 miembros; en las que dicho alquilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^g; y dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^g y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;
- como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- R¹⁴ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{14a}, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^g, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-3 R^g, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^g;
- R^{14a} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, OR^f Cl, F, Br, I, =O, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^f -C(O)OR^f -C(O)NR¹²R¹³ o -S(O)_pR^f;
- R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- R^b es, independientemente en cada aparición, H, =O F, Cl, Br, I, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -

- 5 (CH₂)_u-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e; R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_u-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- 10 R^e es, independientemente en cada aparición, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_u-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)_uCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^g, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_u-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^g, o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g;
- 15 R^f es, independientemente en cada aparición, H o alquilo C₁₋₄;
- R^g es, independientemente en cada aparición, 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)_uCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄;
- 20 R^h es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^g;
- n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;
- p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;
- r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- s, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;
- 25 t, en cada aparición, se selecciona entre 1 y 2; y
- u, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

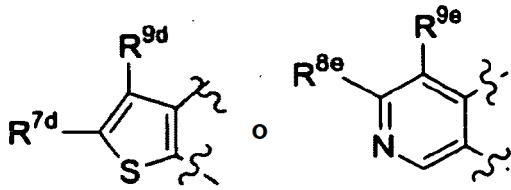
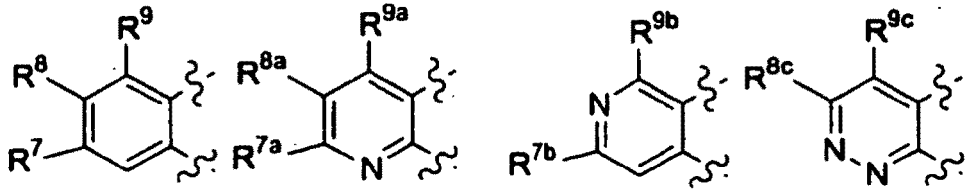
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



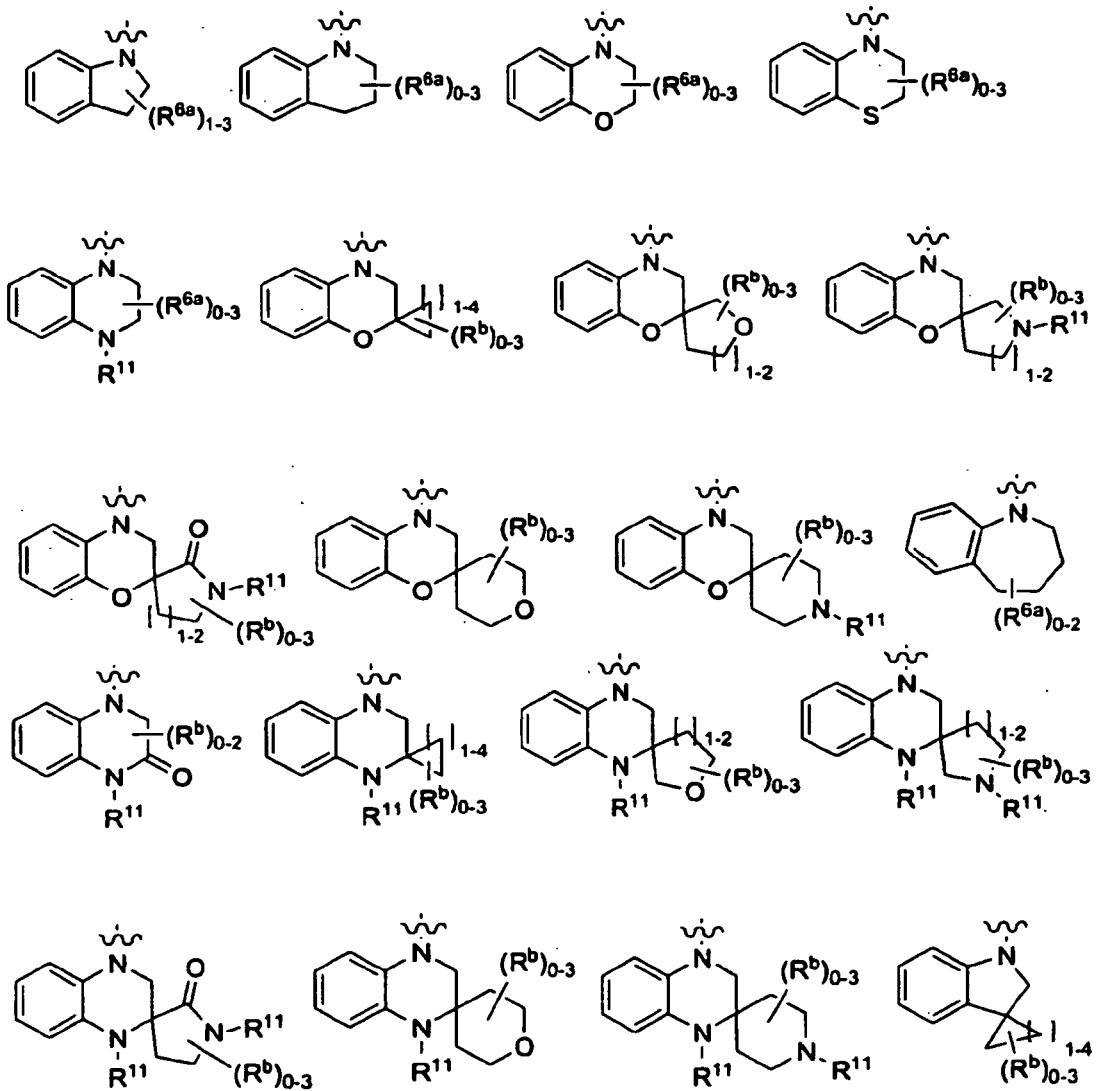
el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre:

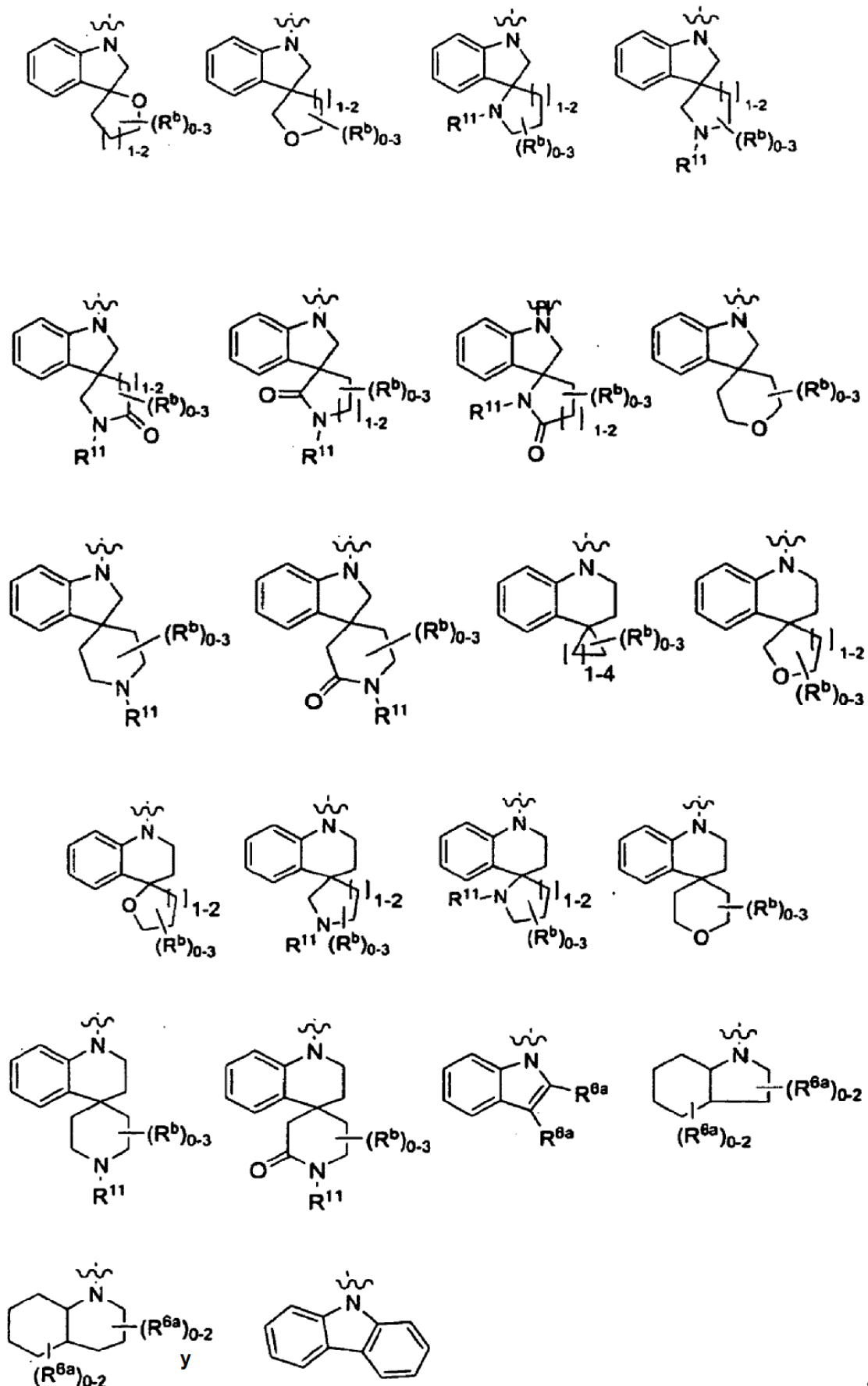


el anillo B es



el anillo D se selecciona entre:

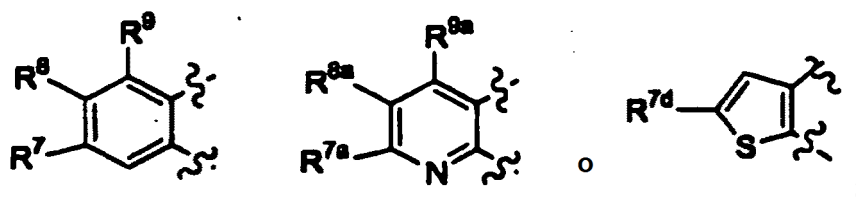




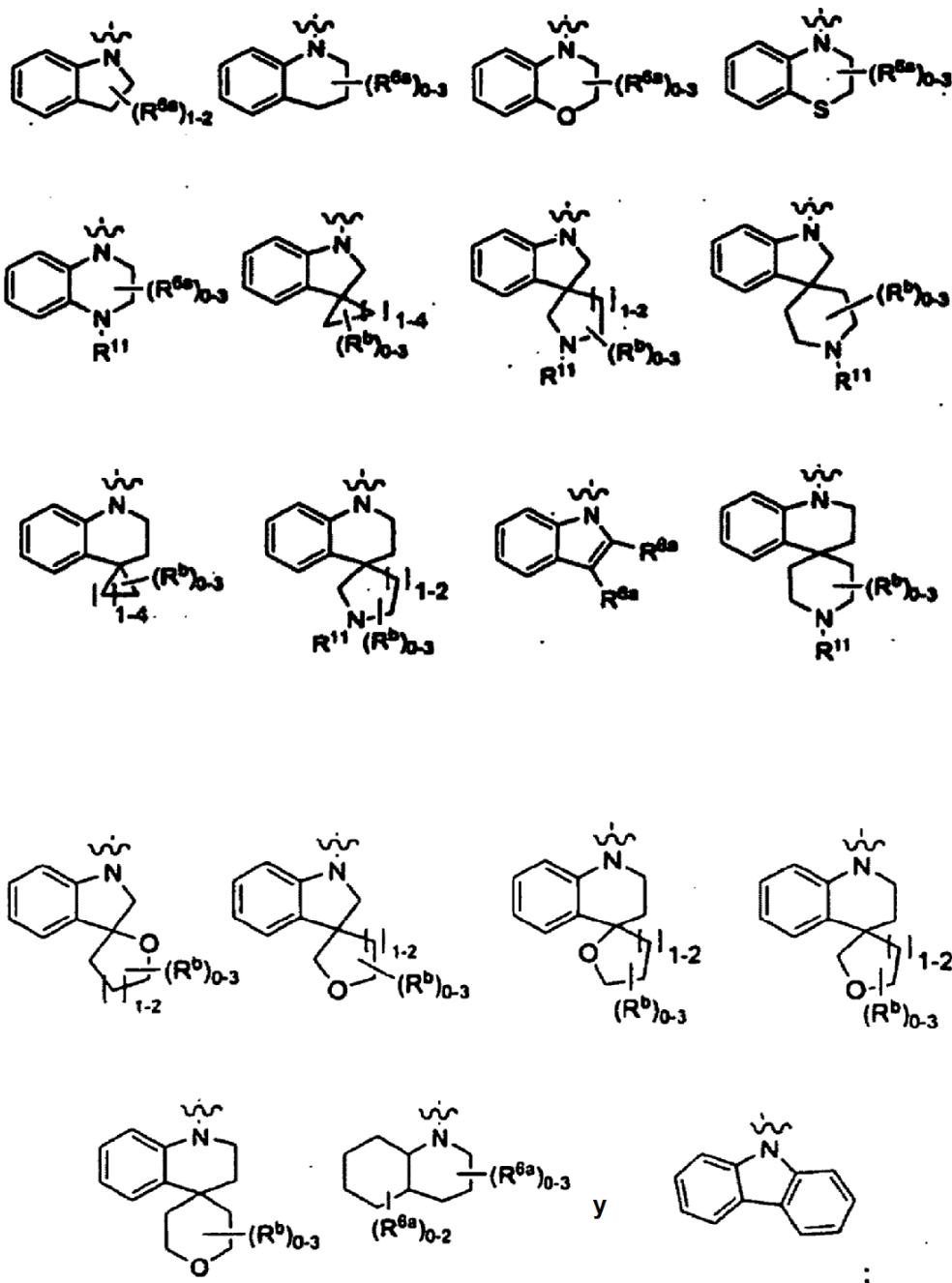
- en las que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-2 R^{6a};
- R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -(CH₂)_u-C(O)R^c, -(CH₂)_r-CO₂R^c, -(CH₂)_u-C(O)NR¹²R¹³, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^b, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-2 R^b o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^b;
- como alternativa, dos R¹ 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 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, y 0-1 grupos carbonilo, en las que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-2 R^b;
- R^{6a} es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, CN, -C(Me)₂CN, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, OH, SMe, S (*i*-Pr), -C(Me)₂OMe, -C(Me)₂OEt, -C(Me)₂OPr, -CHMeO(CH₂)₂OMe, -C(Me)₂O(CH₂)₂OMe, -C(Et)₂OMe, -C(Et)₂OEt, COPh, -CH=CHCO₂(*t*-Bu), CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂Me, -CH₂CO₂Me, cicloalquilo C₃₋₇, Ph, Bn, 1-pirrolidinilo, 5-isoxazolilo, N-morfolinilo, 4-Bn-piperazinilo, 1-piperidinilo, 1-Bn-piperidin-4-ilo o -Si(Me)₃;
- como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;
- como alternativa, cuando dos grupos R^{6a} están unidos a átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces del anillo, en las que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con 0-2 R^b;
- R⁷, R^{7a}, R^{7b} y R^{7d} son independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe o NHMe; R⁸, R^{8a}, R^{8b} y R^{8e} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, o CN;
- R¹¹ es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Obencilo, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NHbencilo, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂fenilo, -S(O)₂bencilo, fenilo o bencilo;
- R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NHfenilo, -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_tOC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_n-fenilo, o -(CH₂)_n-heteroarilo de 5 a 6 miembros; y dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;
- como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)₂R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-2 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^e;
- R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o bencilo;
- R^c es, independientemente en cada aparición, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- R^d es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_u-fenilo sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_u-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos de NR^f seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, en las que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^e;
- R^e es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃ o alquilo C₁₋₄;
- R^f es, independientemente en cada aparición, H o alquilo C₁₋₄; y
- n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;
- p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;
- r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
- u, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

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

el anillo B es



el anillo D se selecciona entre:



5

en las que el anillo fenilo en cada una de las estructuras está sustituido con 0-1 R^{6a} ;
 R^7 , R^{7a} y R^{7d} son, independientemente en cada aparición, H, Me, Cl, Br, CN, OMe, SMe, o NHMe;
 R^8 y R^{8a} son, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Cl o CN;
 R^9 y R^{9a} son, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Cl o CN;

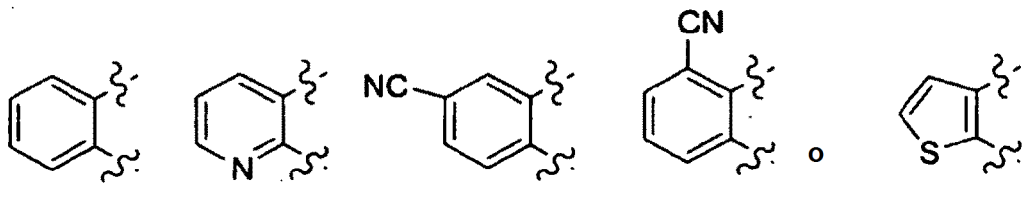
R¹¹ es, independientemente en cada aparición, alquilo C₁₋₆, Bn, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CO(*i*-Pr), CO₂Me, CO₂Et CO₂Bn, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CONH(Z-Pr) o SO₂(*i*-Pr);

R^b es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH₂, CF₃, OCF₃ o alquiloxi C₁₋₄; y

5 R^e es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, OH, CO₂H, NH, CF₃, OCF₃ o alquiloxi C₁₋₄.

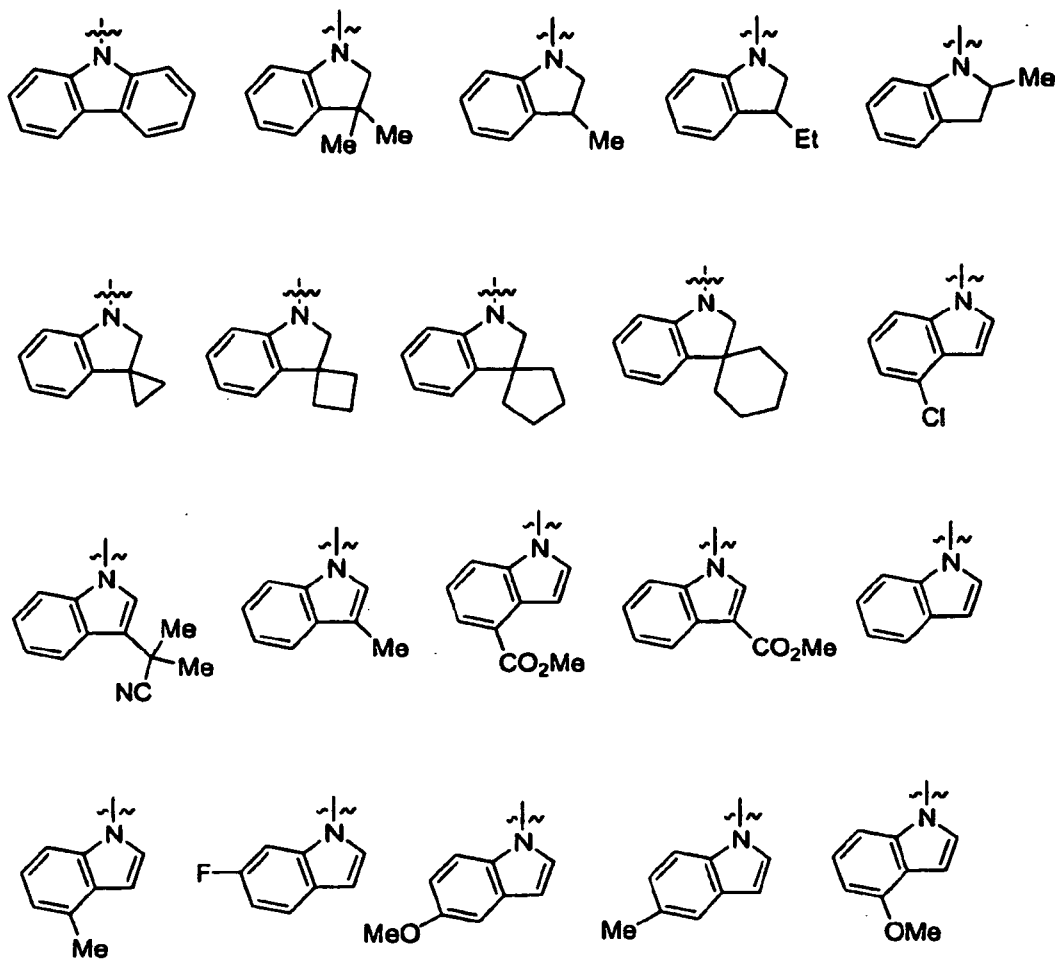
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que:

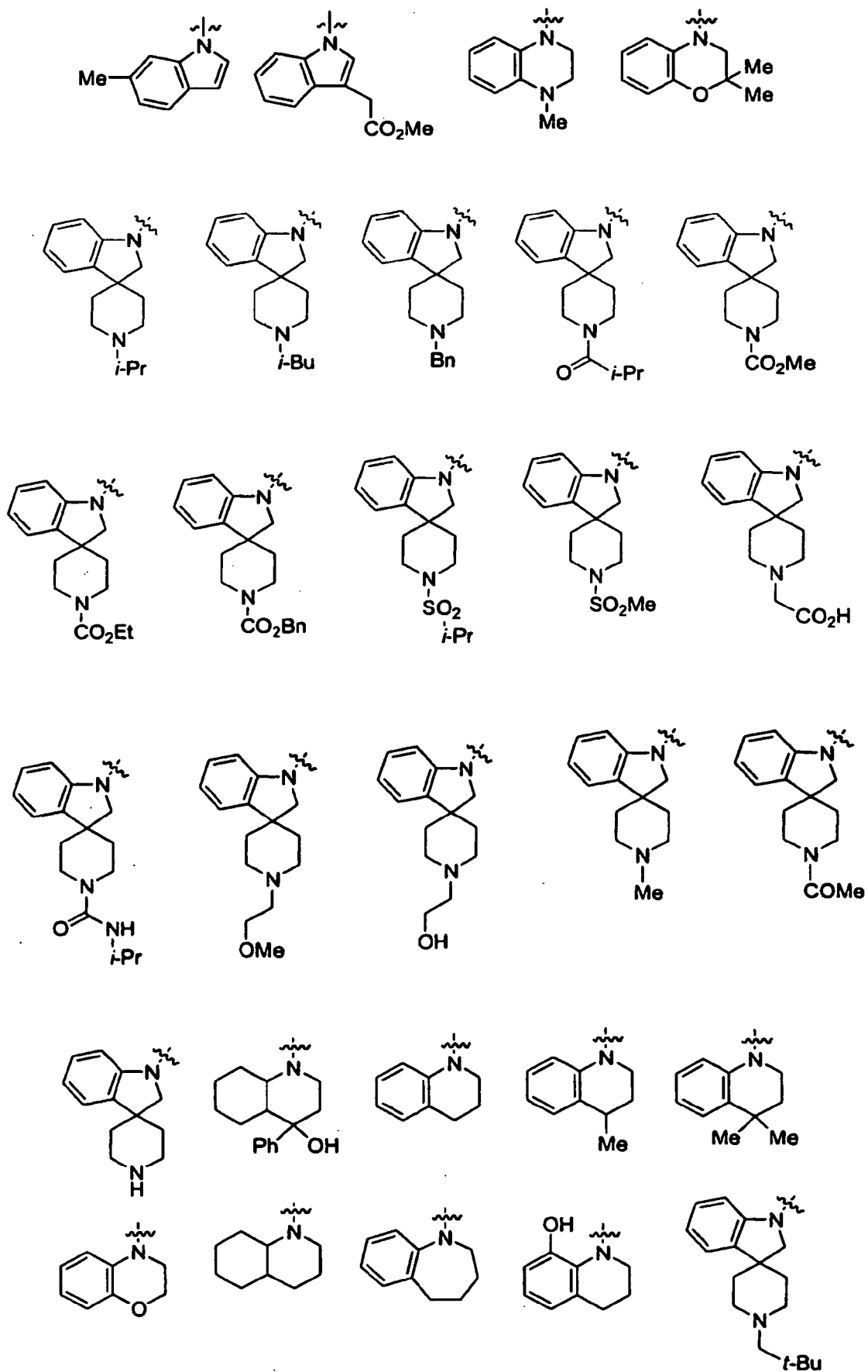
el anillo B es

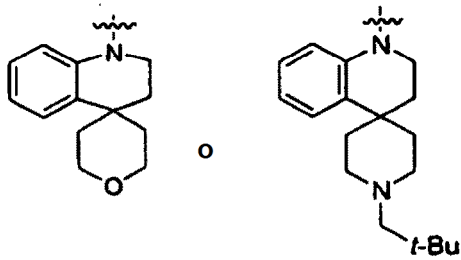
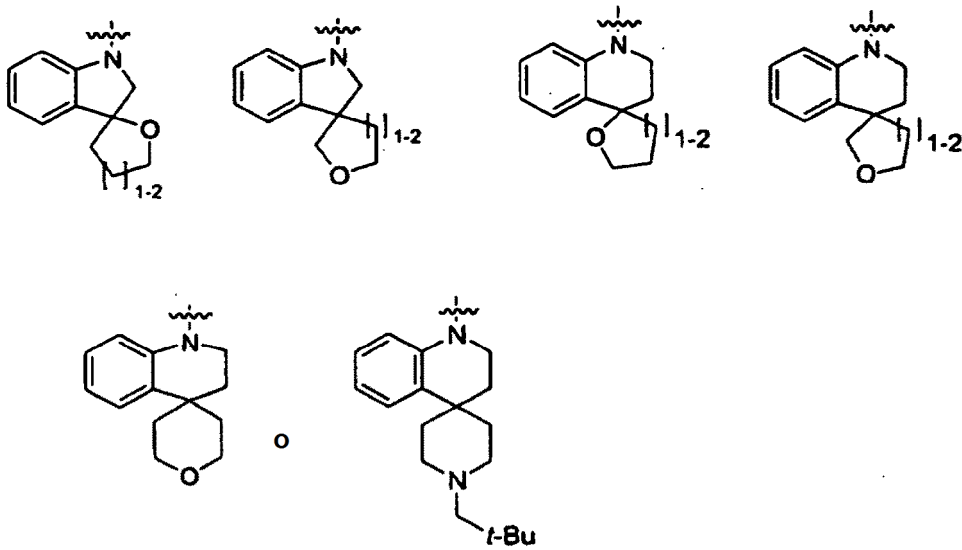


10 y

el anillo D está seleccionado entre:



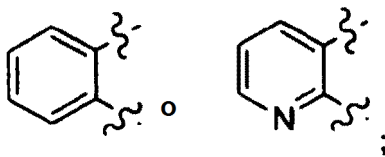




7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que:

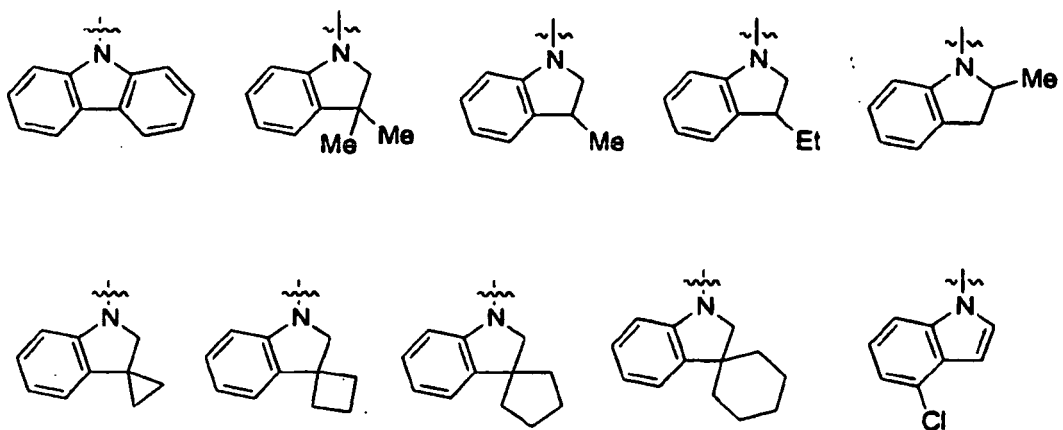
el anillo A está sustituido con 0-2 R¹ y está seleccionado entre: tiazolilo, benzotizolilo y bencimidazolilo;

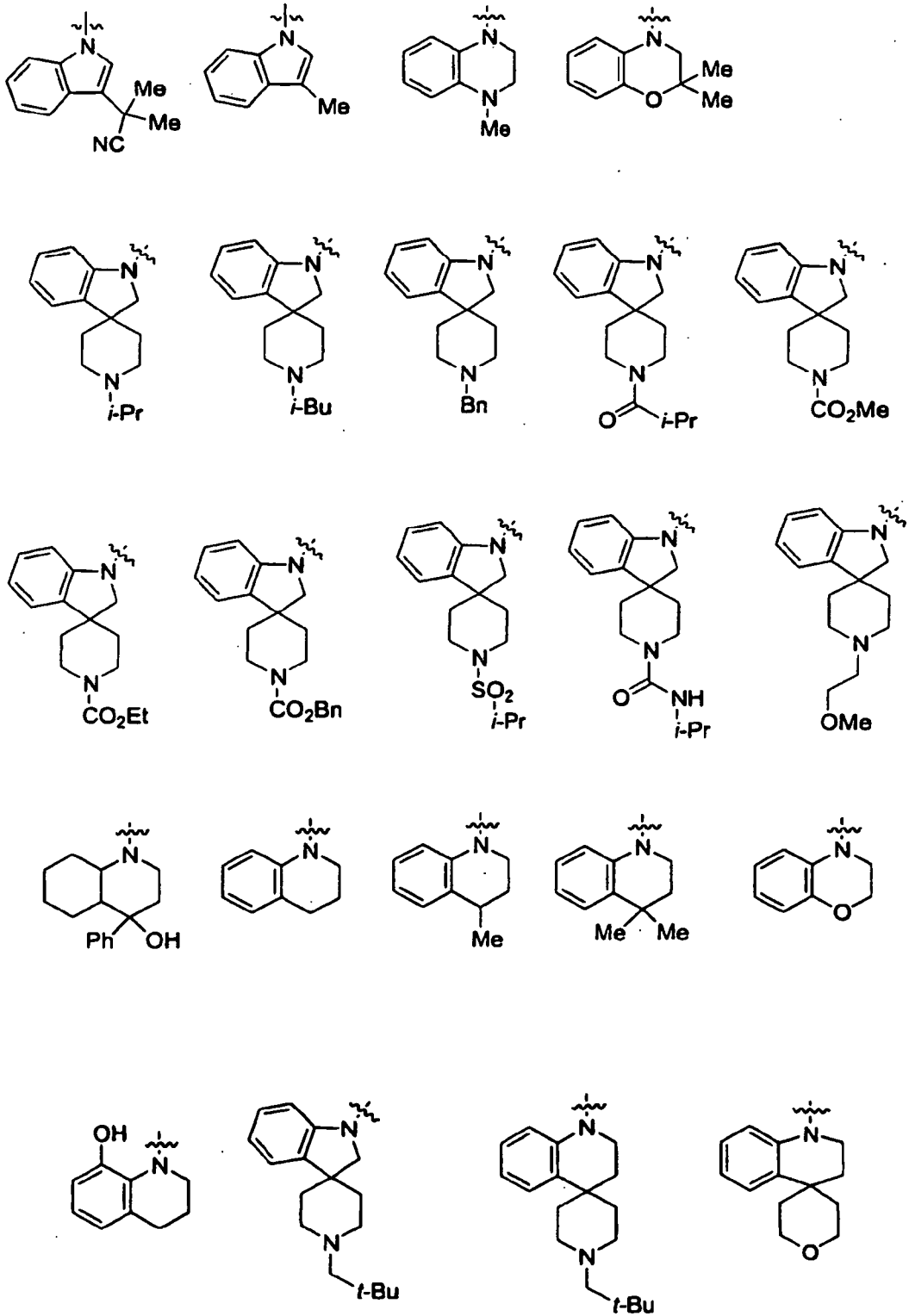
el anillo B es

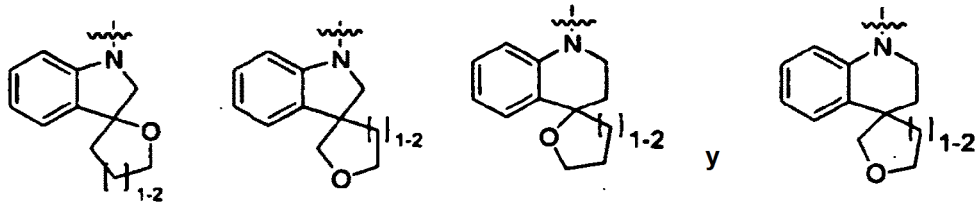


5

el anillo D se selecciona entre:







R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -(CH₂)_u-C(O)R^c, -(CH₂)_r-CO₂R^c, -(CH₂)_u-C(O)NR¹²R¹³ o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^a;

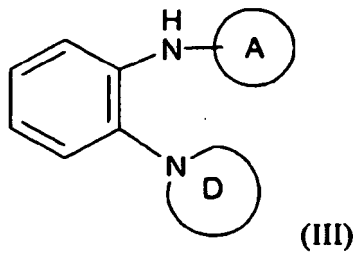
R¹² es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;

R¹³ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;

como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos más seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p; R^a es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -

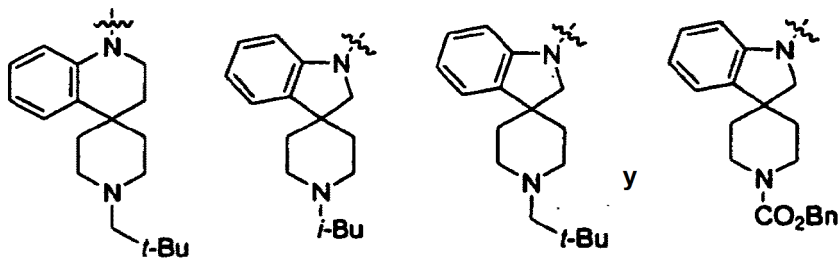
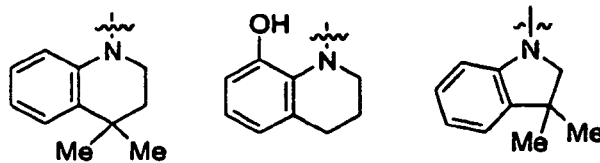
NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³ o -S(O)_pNR¹²R¹³; y R^c es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo.

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

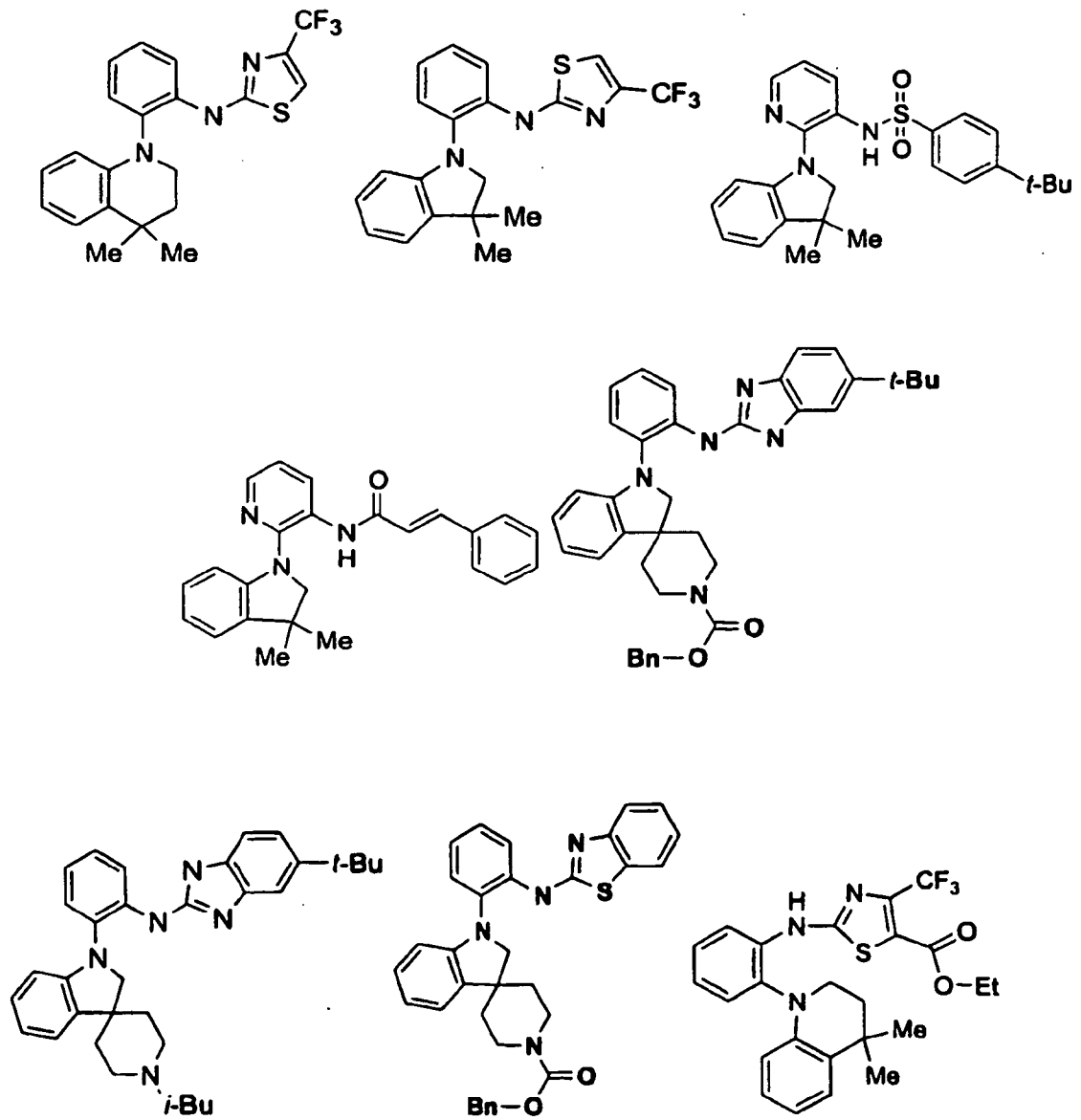


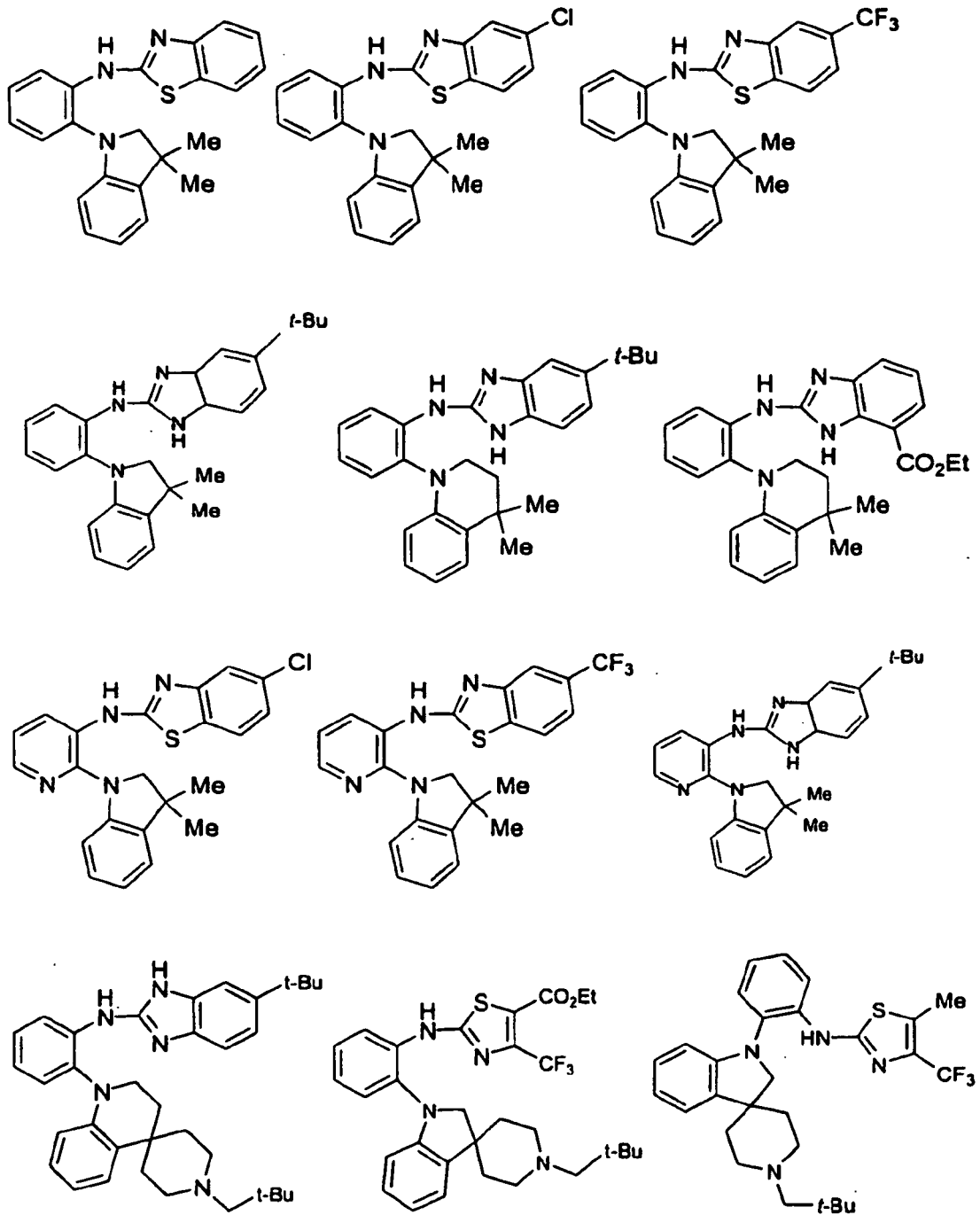
o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

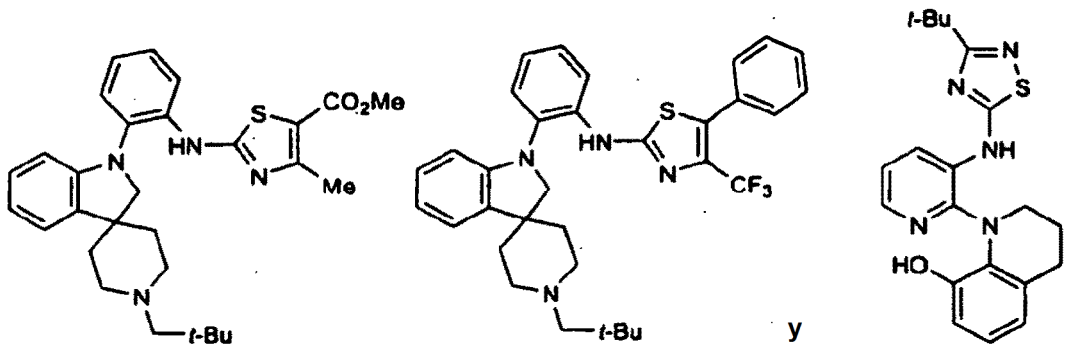
el anillo A es 4-CF₃-tiazol-2-ilo, 4-CF₃-5-Me-tiazol-2-ilo, 4-Me-5-CO₂Me-tiazol-2-ilo, 4-CF₃-5-CO₂Et-tiazol-2-ilo, 4-CF₃-5-Ph-tiazol-2-ilo, 3-(t-Bu)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, benzotizol-2-ilo, 5-Cl-benzotizol-2-ilo, 5-CF₃-benzotizol-2-ilo, 6-(t-Bu)-bencimidazol-2-ilo o 7-CO₂Et-bencimidazol-2-ilo; y el anillo D está seleccionado entre:



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







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

10. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 5 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en terapia.
12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.
- 10 14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno tromboembólico está seleccionado del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 15 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno tromboembólico está seleccionado entre angina de pecho inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.
- 20 16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno tromboembólico está seleccionado entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 25 17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno tromboembólico está seleccionado entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.