

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 826**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)

**C07D 513/00** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2012 PCT/EP2012/075932**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO2013092574**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2012 E 12806043 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2794618**

54 Título: **Isotiazolopiridin-2-carboxamidas y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**20.12.2011 EP 11306711**

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

**26.05.2017**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SZILLAT, HAUKE;  
LEEuw, THOMAS y  
LORENZ, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

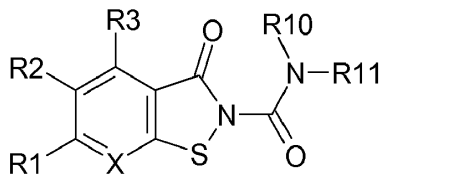
ES 2 613 826 T3

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

Isotiazolopiridin-2-carboxamidas y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a isotiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxamidas sustituidas de fórmula I,



I

5 en la que R1, R2, R3, R10, R11 y X son como se definen más adelante. Los compuestos de fórmula I son inhibidores de transglutaminasas, en particular la transglutaminasa 2 (TGM2), y son adecuados para el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo enfermedades de las articulaciones degenerativas tales como la osteoartritis. La invención se refiere además a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I, su uso como productos farmacéuticos, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10 La transglutaminasa 2 (TGM2) pertenece a una familia de nueve transglutaminasas, que incluye las enzimas activas transglutaminasas 1 a 7 y el factor XIIIa (FXIIIa), además de la proteína banda de eritrocitos enzimáticamente inactiva 4.2 (EPB42) (Lorand, L. et al., Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4: 140-156; Iismaa, S. E. et al., Transglutaminases and disease: lessons from genetically engineered mouse models and inherited disorders, Physiol. Rev. 2009; 89: 991-1023; Wang, Z. et al., TG2, a novel extracellular protein with multiple functions, Amino Acids, 2012, 42: 939-949, publicado en línea el 5 de agosto de 2011). Otros nombres de TGM2 son TG2, transglutaminasa de tejido, tTG, TGC y Gha. TGM2 es el nombre de HUGO (Organización del genoma humano).

20 Las transglutaminasas son enzimas que catalizan la reticulación de enlaces intermoleculares entre cadenas laterales de glutamina y lisina en péptidos, produciendo la formación de enlaces isopeptídicos de  $\epsilon$ -( $\gamma$ -glutamil)lisina (Lorand et al.). La estructura primaria global de las transglutaminasas no está altamente conservada. Sin embargo, tienen un alto grado de similitud de secuencias dentro del centro activo del dominio de transglutaminasa, y basándose en la estructura del centro activo, todas pertenecen a la superfamilia de las proteasas de cisteína similares a papaína. Todas las enzimas que pertenecen a esta familia poseen la tríada catalítica Cys-His-Asp o Cys-His-Asn. La actividad de las transglutaminasas es dependiente del calcio. Además de la reticulación de proteínas, las transglutaminasas pueden modificar proteínas por incorporación de amina y desamidación, y actuando como una isopeptidasa en un modo dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ . Las transglutaminasas tienen alta especificidad por el sustrato de glutamina, pero especificidad más débil hacia el grupo amino aceptor de acilo que puede ser tanto un grupo  $\epsilon$ -amino del péptido lisina, como una amina primaria de bajo peso molecular o poliamina.

30 Además de su actividad de transglutaminasa, TGM2 actúa de enzima multi-funcional. Con su dominio de unión a GTP, TGM2 se une a guanosina trifosfato (GTP) y guanosina difosfato (GDP). TGM2 tiene actividad de GTPasa. La unión de GTP inhibe la interacción con  $\text{Ca}^{2+}$  y disminuye la actividad de transglutaminasa, mientras que un aumento en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  inhibe la unión de GTP (Lorand et al.; Iismaa et al.).

35 Aunque no contiene un dominio de cinasa consenso típico, TGM2 también tiene actividad de serina/treonina cinasa intrínseca con, por ejemplo, la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina (IGFBP), proteína supresora de tumores p53, o histonas como sustratos. La actividad de cinasa de TGM2 se reduce por altas concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  y se eleva por ATP. Además, TGM2 tiene actividad de proteína disulfuro isomerasa (PDI) extracelular que no requiere la presencia de  $\text{Ca}^{2+}$  y es independiente de actividades de transglutaminasa o GTPasa (Iismaa et al.).

40 TGM2 se expresa en la mayoría de los tejidos y tipos de células con expresión constitutiva, por ejemplo, en células endoteliales, células de músculo liso, condrocitos, fibroblastos, células neuronales, y muchos otros (Lorand et al.; Iismaa et al.). La expresión de TGM2 se regula frecuentemente por incremento por varios estímulos fisiológicos y patológicos y, por ejemplo, ácido retinoico o varias citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que incluyen TGF $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ), TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) e IL6 (interleucina 6) pueden inducir la expresión de TGM2 (Wang et al.). La expresión patológicamente regulada por incremento de TGM2 está asociada a varias enfermedades que incluyen cáncer metastásico, celiaquía, fibrosis de tejido, enfermedades neurodegenerativas y osteoartritis (Iismaa et al.).

50 Mientras que TGM2 es capaz de satisfacer varias funciones diferentes, la regulación de su actividad está estrechamente relacionada con su localización celular y sub-celular bajo diferentes afecciones fisiológicas y patológicas. Se encuentra en el citosol, núcleo, mitocondrias, pero también extra-celular, por lo que el mecanismo para la secreción de TGM2 no ha sido ilustrado hasta la fecha (Lorand et al.; Iismaa et al.; Wang et al.). A diferencia de las proteínas secretoras clásicas, TGM2 no posee una secuencia conductora hidrófoba y así no puede secretarse mediante las vías convencionales dependientes de ER (retículo endoplásmico)/Golgi. FXIIIa, como ejemplo de otra transglutaminasa, es secretado como una pro-enzima y se activa extracelularmente por proteólisis mediante la

escisión de trombina. TGM2 puede interactuar con un gran número de proteínas de la superficie celular, participa en la regulación de la señalización celular y actúa de regulador de la señalización intracelular aguas abajo de varios receptores de la superficie celular (Lorand et al.; Iismaa et al.). Puede actuar como proteína G G<sub>h</sub> en respuesta a la activación de agonistas del receptor de tromboxano TP $\alpha$  y señalizar mediante fosfolipasa C. También se ha demostrado que TGM2 facilita la adhesión celular interactuando directamente, por ejemplo, con varias integrinas, con sindecano 4, o con el receptor de adhesión a células acoplado a la proteína G de orfano GPR56 (Iismaa et al.).

TGM2 y, a una concentración basal mucho más baja, FXIIIa, son las únicas transglutaminasas expresadas en cartílago y tejidos óseos. La expresión de ambas aumenta fuertemente con el aumento de la edad y de cartílago osteoartrotico, por ejemplo en zonas superficiales y profundas de cartílago articular de osteoartritis de la rodilla (OA), además de la zona de condrocitos de meniscos de OA (Rosenthal, A. K. et al., *Transglutaminase activity in aging articular chondrocytes and articular cartilage vesicles*, *Arthritis Rheum.* 1997, 40: 966-970; Johnson, K. et al., *Interleukin-1 induces pro-mineralizing activity of cartilage tissue transglutaminase and factor XIIIa*, *Am. J. Pathol.* 2001, 159: 149-163). Según esto, la expresión de TGM2 aumenta *in vitro* e *in vivo* en condrocitos hipertróficos de diferentes especies que incluyen el ser humano, y se ha demostrado una clara asociación para un aumento en la transglutaminación y reticulación de proteínas de cartílago con el desarrollo de OA en varias especies que incluyen al ser humano (Johnson et al.; Iismaa et al.).

La condensación de células madre mesenquimatosas induce su diferenciación en condrocitos. Este proceso de diferenciación pasa a través de varias etapas secuenciales de fases de maduración, que incluyen una fase de proliferación, una fase pre-hipertrófica, y finalmente la maduración terminal que se caracteriza por hipertrofia de condrocitos y calcificación y mineralización de matriz extracelular (ECM). La síntesis de matriz, que se requiere para mantener el cartílago sano y funcional, es la mayor en condrocitos proliferantes y disminuye lentamente con la maduración avanzada. Así, se requieren principios de entendimiento que contribuyen a la disminución funcional en la función del cartílago para desarrollar enfoques terapéuticos para enfermedades de cartílago tales como osteoartritis o enfermedad discal degenerativa. La actividad de transglutaminasa de TGM2 y FXIIIa promueve la diferenciación de células hacia una etapa pre-hipertrófica con elevada expresión de, por ejemplo, Ihh (erizo indio), FXIIIa y Runx2 (factor de transcripción 2 relacionado con Runt) como marcadores típicos de hipertrofia de condrocitos (Nurminsky, D. et al., *Transglutaminase 2 regulates early chondrogenesis and glycosaminoglycan synthesis*, *Mechanisms Developm.* 2011, 128: 234-245). Según esto, ambas transglutaminasas tienen especificidad de sustrato similares y potencian la maduración terminal en células osteocondrales diferenciadoras *in vitro* (Nurminsky et al.; Nurminskaya, M. et al., *Plasma transglutaminase in hypertrophic chondrocytes: expression and cell-specific intracellular activation produce cell death and externalization*, *J. Cell Biol.* 1998, 142: 1135-1144). Subyacente a su función en condrocitos pre-/hipertróficos, la expresión de TGM2 no es detectable en fases tempranas de la diferenciación de condrocitos *in vivo* en el "primordio cartilaginoso" en desarrollo de huesos endocondrales. Sin embargo, su expresión aumenta durante la diferenciación hipertrófica, y la maduración del cartílago se caracteriza por la acumulación de transglutaminasa intracelular y extracelular en la zona de condrocitos hipertróficos (Nurminsky et al.; Thomázy, V. A. et al., *Expression of tissue transglutaminase in the developing chicken limb is associated both with apoptosis and endochondral ossification*, *Cell Death Differ.* 1999, 6: 146-154). La hipertrofia de condrocitos, junto con la elevada actividad de transglutaminasa, promueve la calcificación patológica sucesiva, co-localizada con depósitos de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado (CPPD).

La situación *in vivo* para la diferenciación condrogénica se imita *in vitro* en cultivos celulares de alta densidad de células mesenquimatosas, descritas también como cultivos de micromasa. En un sistema tal, la expresión en exceso forzada de TGM2 promueve la transición de condrocitos en la etapa pre-hipertrófica, e inhibe la producción de la matriz de cartílago de proteoglicano y el agrandamiento de nódulos condrogénicos. La expresión de TGM2 potenciada disminuye la expresión y actividad de xilosiltransferasa-2 (Xylt2) como una de las enzimas clave de la glucosilación de proteínas, atenuando así la deposición de matriz extracelular cartilaginosa. A diferencia de esto, la inhibición farmacológica de tanto la actividad de transglutaminasa de TGM2 como FXIIIa en cultivo de micromasa con 30  $\mu$ M del inhibidor de transglutaminasa ERW1069 no específico conduce a un aumento en la expresión de Xylt2 y a la deposición de proteoglicanos (Nurminsky et al.).

En modelos de ratón inactivados para TGM2, se demostró claramente la ausencia de proteína TGM2 en la progenie homocigótica. La delección homocigótica de TGM2, sin embargo, no produce un fenotipo letal embrionario, y los ratones TGM2<sup>-/-</sup> no muestran ningún fenotipo anormal obvio. Son viables, de tamaño y peso normales, y nacieron con frecuencia mendeliana (Iismaa et al.; Orlandi et al., *Transglutaminase-2 differently regulates cartilage destruction and osteophyte formation in a surgical model of osteoarthritis*, *Amino Acids* 2009, 36: 755-763). Por tanto, no se ha observado fenotipo esquelético en ni modelos inactivados para TGM2 ni FXIIIa bajo condiciones normales, que puede explicarse por la capacidad de las dos enzimas para compensarse entre sí.

Sin embargo, los condrocitos preparados a partir de ratones TGM2<sup>-/-</sup> se protegen de la diferenciación hipertrófica inducida por IL-1 $\beta$  (interleucina 1 $\beta$ ) y ATRA (ácido all-trans-retinoico). Además, se usaron ratones TGM2<sup>-/-</sup> para seguir la progresión de la destrucción de cartílago y la remodelación ósea de la inestabilidad de la articulación de la rodilla quirúrgicamente inducida en comparación con ratones no mutantes. Como se describe en Orlandi et al., en experimentos realizados con el fin de inducir inestabilidad de la articulación, se cortaron transversalmente los ligamentos cruzado anterior y posterior, además de los ligamentos colaterales medial y lateral, y se extirparon los meniscos medial y lateral. Se investigaron los cambios en el cartílago por métodos histomorfométricos, radiológicos

e inmuno-histoquímicos durante un transcurso de tiempo de hasta ocho semanas. Este conjunto de experimentos mostró que el grado de destrucción del cartílago es menos en ratones TGM2<sup>-/-</sup> que en ratones no mutantes.

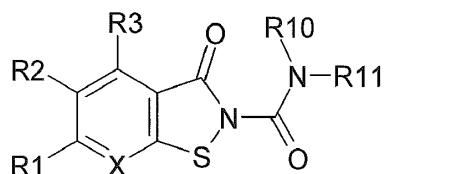
Sin embargo, en los ratones TGM2<sup>-/-</sup>, mecanismos compensatorios producen elevada expresión de FXIIIa y TGFβ1 en hueso y cartílago. Se ha mostrado que la elevada actividad de TGFβ1 está asociada a elevada masa ósea y osteoartritis, y la inyección de TGFβ1 induce cambios similares a osteoartritis y formación de osteofitos en la articulación de rodilla murina. Además, TGM2 y FXIIIa participan en la activación del complejo de TGFβ latente (LTGFβ). Según esto, un aumento en el número de osteofitos se observa en ratones TGM2<sup>-/-</sup> con inestabilidad de la articulación quirúrgicamente inducida (Orlandi et al.). Inhibidores de transglutaminasa no específicos, tales como, por ejemplo, cistamina, sin embargo, disminuyen TGFβ1 activo en condrocitos (Orlandi et al.; Rosenthal, A. K. et al., Participation of transglutaminase in the activation of latent transforming growth factor beta1 in aging articular cartilage, *Arthritis Rheum.* 2000, 43: 1729-1733).

Tomados conjuntamente, la inhibición de la actividad de transglutaminasa en cartílago osteoártrítico está conduciendo a una reducción en la calcificación de matriz patológica, y a un aumento en la deposición de matriz que soporta la regeneración de cartílago en trastornos tales como enfermedades de las articulaciones degenerativas y enfermedades de los discos intervertebrales degenerativas. Así, existe la necesidad de compuestos que inhiban la actividad de transglutaminasa, en particular la actividad de TGM2, y puedan usarse para el tratamiento de tales enfermedades u otras enfermedades en las que se desea una actividad de transglutaminasa reducida.

Ya se han descrito ciertos compuestos capaces de inhibir las transglutaminasas, por ejemplo en los documentos EP 0411701, US 2002/0132776, US 2011/0229568, WO 2004/113363 o WO 2011/060321. Sin embargo, en parte padecen los inconvenientes asociados a sus estructuras peptídicas, y su perfil de propiedades todavía no es satisfactorio, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades de las articulaciones degenerativas y enfermedades de los discos intervertebrales, tales como, por ejemplo, osteoartritis. Así, existe la necesidad de compuestos adicionales que inhiban transglutaminasas y tengan un perfil de propiedades adecuado, por ejemplo con respecto a su especificidad inhibitoria, y sean adecuados para su uso como productos farmacéuticos en el tratamiento de los estados de enfermedad mencionados. Ahora se ha encontrado que las isotiazolopiridin-2-carboxamidas de fórmula I inhiben las transglutaminasas, en particular TGM2, y tienen un perfil de propiedades adecuado para el uso deseado.

Se han descrito ciertas isotiazolopiridin-2-carboxamidas en las que el grupo X en la fórmula I es =N- y el grupo R10 es hidrógeno, compuestos que no están comprendidos por la presente invención, por ejemplo, compuestos en los que los grupos R1, R2 y R3 de fórmula I son hidrógeno y el grupo R11 es un grupo alquilo, un grupo ciclohexilo o un grupo fenilo en el documento US 4512985 y en Andreae, S., *J. Prakt. Chem.* 1997, 339: 152-158, y compuestos en los que los grupos R1 y R3 en la fórmula I son metilo, el grupo R2 es hidrógeno y el grupo R11 es un grupo ciclohexilo o un grupo fenilo en el documento US 3965107 y en Zawisza, T. et al., *Drug Ed. Sci.* 1985, 40: 124-132. Ya se ha desvelado el compuesto de fórmula I en la que X es =N-, R1, R2 y R3 son hidrógeno, y R10 y R11 son metilo, que pueden llamarse, por ejemplo, dietilamida del ácido 3-oxo-3H-isotiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxílico o N,N-dietil-3-oxo-3H-isotiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxamida o N,N-dietil-3-oxo-isotiazolo[5,4-b]piridin-2(3H)-carboxamida. No se ha descrito una actividad inhibitoria de TGM2 de estos compuestos. Compuestos adicionales se describen en el documento WO 2011/157827, Siegel et al. *Pharmacology & Therapeutics* 2007, Elsevier, Vol. 115, No. 2, 232-245 y Wright et al., *J. Med. Chem.*, 1994, Vol. 37, No. 19, 3071-3078.

Así, un objeto de la presente invención son compuestos de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que

X está seleccionado de la serie que consiste en =N- y =N(O)-;

R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, nitro, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, R4-N(R5)-C(O)- y R6-N(R7)-S(O)<sub>2</sub>;

R4 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo, fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, Het1 y Het1-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que Het1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R8 idénticos o diferentes;

R5, R6 y R7 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

- R8 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano;
- 5 R10 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, con la condición de que R10 pueda solo ser hidrógeno si X es =N(O)-;
- R11 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R12 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R13 idénticos o diferentes, y Het2 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R14 idénticos o diferentes y en el que Het2 está unido mediante un átomo de carbono del anillo;
- 10 o los grupos R10 y R11, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un heterociclo de 4 miembros a 12 miembros, monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que lleva R10 y R11, comprende 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes, y que está opcionalmente sustituido en átomos de nitrógeno del anillo adicionales con uno o más sustituyentes R40 idénticos o diferentes;
- 15 R12 está seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en el que fenilo y Het3 independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R19 idénticos o diferentes;
- R13 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y ciano;
- 20 R14 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-,
- R15, R16 y R18 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- 25 R17 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- R19 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, ciano, R20-O-C(O)- y R21-N(R22)-C(O)-;
- 30 R20, R21 y R22 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R30 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Het2, hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R31-N(R32)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, R33-O-C(O)- y R34-N(R35)-C(O)-, en el que Het2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes;
- 35 R31, R32, R33, R34 y R35 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R36 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo;
- R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R42 idénticos o diferentes, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R43 idénticos o diferentes, Het1 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R44 idénticos o diferentes, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes, Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, R49-N(R50)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>- y R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>-;
- 40 R41 está seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R60-N(R61)-, R62-O-C(O)- y R63-N(R64)-C(O)-;
- R42 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo y R65-N(R66)-;
- 45 R43 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, ciano, R67-O-C(O)- y R68-N(R69)-C(O)-;
- 50

- R44 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R70-N(R71)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R72)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R73)- y Het4, en el que Het4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R74 idénticos o diferentes;
- 5 R45 está seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano, hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenilo-O-, fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, oxo, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-;
- R46 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo y R79-N(R80)-;
- R47 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y R81-N(R82)-C(O)-;
- R48 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;
- 10 R49 y R51 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- R50 y R52 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- 15 R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R76, R78, R79, R80, R81, R82, R83 y R84 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R74 está seleccionado de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R75 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- 20 R77 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R83-N(R84)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- Het1 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido mediante un átomo de carbono del anillo;
- 25 Het2 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- Het3 es un heterociclo monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 30 Het4 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende un átomo de nitrógeno del anillo mediante el que se une Het4, y 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que todos los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, a menos que se especifique lo contrario;
- 35 en el que todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo cicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); en el que todos los grupos alquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo alquilo o grupos alquilo que son parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;
- 40 con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea dietilamida del ácido 3-oxo-3H-isotiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxílico.
- Si elementos estructurales tales como grupos o sustituyentes, por ejemplo, pueden producirse varias veces en los compuestos de fórmula I, todos son independientes entre sí y pueden en cada caso tener cualquiera de los significados indicados, y pueden en cada caso ser idénticos a o diferentes de cualquier otro elemento tal. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser idénticos o diferentes.
- 45 Grupos alquilo, es decir, residuos de hidrocarburo saturado, pueden ser lineales (cadena lineal) o ramificados. Esto también aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo un grupo alquil-O- (grupo alquiloxi, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO- (grupo HO-alquil-, hidroxialquilo). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1. Ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo. Ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi. Ejemplos de alquil-S(O)<sub>2</sub>- son metanosulfonilo (CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-), etanosulfonilo (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-),
- 50

1-metiletanosulfonilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S(O)<sub>2</sub>-). En una realización de la invención, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en cualquier aparición en el compuesto de fórmula I es independientemente de cualquier otra aparición de un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización un grupo metilo.

5 Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, a condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y sea adecuado como un compuesto activo farmacéutico. El requisito previo de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I. El término "opcionalmente sustituido con", cuando se usa con respecto a un grupo alquilo o cualquier otro grupo, que es equivalente a una expresión como "puede estar sustituido con", indica que el grupo respectivo está sin sustituir, es decir, no lleva ninguno de los sustituyentes especificados, o está sustituido con los sustituyentes especificados. Un grupo alquilo que generalmente, e independientemente de cualquier otro sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, está sin sustituir con sustituyentes flúor, es decir, no lleva sustituyentes flúor, o está sustituido, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes flúor, o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor, que pueden estar localizados en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden llevar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH<sub>2</sub>) pueden llevar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo con flúor también se aplican si el grupo lleva además otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Ejemplos de grupos alquil-O- sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Con respecto a todos los grupos o sustituyentes en los compuestos de fórmula I que pueden ser un grupo alquilo que puede generalmente contener uno o más sustituyentes flúor, como un ejemplo de grupos o sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, que pueden incluirse en la definición del grupo o sustituyente, pueden mencionarse el grupo CF<sub>3</sub> (trifluorometilo), o grupos respectivos tales como CF<sub>3</sub>-O-. En una realización de la invención, un grupo alquilo en cualquier aparición en el compuesto de fórmula I está, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en él e independientemente de cualquier otra aparición de grupos alquilo, sin sustituir con flúor, en otra realización está sustituido con flúor.

30 Las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican correspondientemente a grupos alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de fórmula I están unidos a dos grupos adyacentes, o unidos a dos grupos, y pueden considerarse grupos alquilo divalentes (grupos alcanodiilo), como en el caso de la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido. Así, tales grupos también pueden ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden estar localizados en cualquier posición y pueden empezar desde el mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden estar sin sustituir o sustituidos con sustituyentes flúor independientemente de cualquier otro sustituyente. Ejemplos de tales grupos alquilo divalentes son -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes flúor son, por ejemplo, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-, -CF(CH<sub>3</sub>)-, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

45 El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede ser 3, 4, 5, 6 o 7. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) en cualquier aparición en el compuesto de fórmula I es, independientemente de cualquier otra aparición, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>). Grupos cicloalquilo que generalmente, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), están sin sustituir con sustituyentes alquilo, es decir, no llevan sustituyentes alquilo, o están sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) idénticos o diferentes, por ejemplo con grupos metilo, cuyos sustituyentes pueden estar localizados en cualquier posición. Ejemplos de tales grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. Grupos cicloalquilo que generalmente, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, están sin sustituir con sustituyentes flúor, es decir, no llevan sustituyentes flúor, o están sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes flúor, o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar localizados en cualquier posición del grupo cicloalquilo y también pueden estar localizados en un sustituyente alquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo en cualquier aparición en el compuesto de fórmula I está, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en él e independientemente de cualquier otra aparición de grupos cicloalquilo, sin sustituir con alquilo y/o sustituyentes flúor, en otra realización está sustituido con sustituyentes alquilo y/o flúor. Ejemplos del grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- son ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-,

cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. En una realización de la invención, un grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquil ( $C_1-C_4$ )- en una cualquiera o más apariciones de un grupo tal, independientemente de cualquier otra aparición, es un grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquil ( $C_1-C_2$ )-alquil-, en otra realización un grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $CH_2$ -. En el grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquil ( $C_1-C_4$ )-, y asimismo en todos los otros grupos, el guión terminal indica el enlace libre mediante el cual está unido el grupo, y así indica mediante qué subgrupo está unido un grupo compuesto de subgrupos.

Los sustituyentes en grupos fenilo sustituidos pueden estar localizados en cualquier posición. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar localizado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar localizados en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 2 y 4, en las posiciones 2 y 5, en las posiciones 2 y 6, en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar localizados en las posiciones 2, 3 y 4, en las posiciones 2, 3 y 5, en las posiciones 2, 3 y 6, en las posiciones 2, 4 y 5, en las posiciones 2, 4 y 6, o en las posiciones 3, 4 y 5. Si un grupo fenilo lleva cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden estar localizados en las posiciones 2, 3, 4 y 5, en las posiciones 2, 3, 4 y 6, o en las posiciones 2, 3, 5 y 6. Si un grupo fenilo polisustituido o cualquier otro grupo polisustituido lleva sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar localizado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros de posición. El número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido puede ser 1, 2, 3, 4 o 5. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido, al igual que el número de sustituyentes en cualquier otro grupo sustituido que puede llevar uno o más sustituyentes, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, donde el número de sustituyentes en cualquier aparición de un grupo sustituido tal es independiente del número de sustituyentes en otras apariciones. En una realización de la invención, a menos que la sustitución de un grupo fenilo en cualquier aparición en los compuestos de fórmula I se especifique de otro modo, los sustituyentes en grupos fenilo opcionalmente sustituidos están seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) y alquil ( $C_1-C_4$ )-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo ( $C_1-C_4$ ).

En grupos heterocíclicos, que incluyen los grupos Het1, Het2, Het3 y Het4 y heterociclos formados por dos grupos junto con el átomo o átomos que los lleva, tal como el heterociclo que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, los miembros del heteroanillo pueden estar presentes en cualquier combinación y localizados en cualquier posición de anillo adecuada, a condición de que el grupo resultante y el compuesto de fórmula I sean adecuados y suficientemente estables como compuesto activo farmacéutico. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I no pueden estar presentes en posiciones de anillo adyacentes. En otra realización de la invención, dos miembros del heteroanillo seleccionados de la serie que consiste en átomos de oxígeno y átomos de azufre no pueden estar presentes en posiciones de anillo adyacentes en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I. En otra realización de la invención, dos miembros del heteroanillo seleccionados de la serie que consiste en átomos de nitrógeno que llevan un grupo exocíclico como un átomo de hidrógeno o un sustituyente, átomos de azufre y átomos de oxígeno no pueden estar presentes en posiciones de anillo adyacentes en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I. En un anillo heterocíclico aromático, la elección de los miembros del heteroanillo está limitada por el requisito previo de que el anillo sea aromático, es decir, comprenda un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. Heterociclos aromáticos monocíclicos son de 5 miembros o de 6 miembros anillos y, en el caso de un anillo de 5 miembros, comprenden un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que este nitrógeno del anillo lleva un grupo exocíclico como un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno del anillo adicionales, y, en el caso de un anillo de 6 miembros, comprenden uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, pero no átomos de oxígeno y átomos de azufre como heteroátomos del anillo. A menos que se especifique lo contrario en la definición del grupo, los grupos heterocíclicos pueden unirse mediante cualquier átomo del anillo adecuado, es decir, cualquier átomo del anillo que pueda llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, que incluye átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, cualquiera de los grupos heterocíclicos que se producen en los compuestos de fórmula I en cualquiera de sus apariciones está, independientemente de sus otras apariciones e independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, unido mediante un átomo de carbono del anillo, y en otra realización mediante un átomo de nitrógeno del anillo, si es aplicable y no se especifica de otro modo. En grupos heterocíclicos sustituidos, los sustituyentes pueden estar localizados en cualquier posición.

El número de heteroátomos de anillo que puede estar presente en un grupo heterocíclico en los compuestos de fórmula I, el número de ciclos, es decir, si el grupo heterocíclico puede ser monocíclico y/o bicíclico, el número de miembros de anillo que puede estar presente, y el grado de saturación, es decir, si el grupo heterocíclico está saturado y no contiene un doble enlace dentro del anillo, o si está parcialmente insaturado y contiene uno o más, por ejemplo uno o dos, dobles enlaces dentro del anillo, pero no es aromático, o si es aromático y así contiene dos dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros, tres dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, cuatro dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros y cinco dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático de 10 miembros, se especifica en las definiciones de los grupos individuales en los compuestos de fórmula I. Los dos ciclos en grupos heterocíclicos bicíclicos pueden tener uno, dos



o más átomos de anillo en común y pueden estar condensados o formar un biciclo unido o un espirociclo. Como ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico, de los que pueden derivar grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I, y de los que está seleccionado uno cualquiera o más de cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I en una realización de la invención, a condición de que el sistema de anillos esté comprendido por la definición del grupo, pueden mencionarse oxetano, tietano, azetidina, furano, tetrahydrofurano, tiofeno, tetrahydrotiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, isoxazol ([1,2]oxazol), isoxazolina, isoxazolidina, oxazol ([1,3]oxazol), oxazolina, oxazolidina, isotiazol ([1,2]tiazol), isotiazolina, isotiazolidina, tiazol ([1,3]tiazol), tiazolina, tiazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, pirano, tetrahydropirano, tiopirano, tetrahydrotiopirano, 2,3-dihidro[1,4]dioxina, 1,4-dioxano, piridina, 1,2,5,6-tetrahydropiridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,2,4]triazina, oxepano, tiepano, azepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepano, azocano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, octahidrociclopenta[b]pirrol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 2-azaespiro[4.4]nonano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno (benzo[b]tiofeno), 1H-indol, 2,3-dihidro-1H-indol, octahidroindol, 2H-isoindol, octahidroisoindol, benzo[1,3]dioxol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, 1H-bencimidazol, imidazo[1,2-a]piridina, isotiazolo[5,4-b]piridina, cromano, isocromano, tiocromano, benzo[1,4]dioxano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 2-azaespiro[4.5]decano, 3-azabicyclo[3.2.2]nonano, quinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, isoquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y [1,8]naftiridina, que están todos opcionalmente sustituidos en cualquier posición adecuada como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de fórmula I, en los que el grado de insaturación indicado anteriormente es a modo de ejemplo solo, y en los grupos individuales también pueden estar presentes sistemas de anillos con un grado de saturación más alto o más bajo, o hidrogenación, o de insaturación como se especifica en la definición de los grupos en los compuestos de fórmula I.

Como se ha mencionado, los grupos heterocíclicos pueden unirse mediante cualquier átomo del anillo adecuado, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, entre otros, un anillo de oxetano y uno de tietano pueden unirse mediante las posiciones 2 y 3, un anillo de azetidina mediante las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de furano, un anillo de tetrahydrofurano, un anillo de tiofeno y uno de tetrahydrotiofeno mediante las posiciones 2 y 3, un anillo de pirrol y un anillo de pirrolidina mediante las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de isoxazol y un anillo de isotiazol mediante las posiciones 3, 4 y 5, un anillo de pirazol mediante las posiciones 1, 3, 4 y 5, un anillo de oxazol y un anillo de tiazol mediante las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de imidazol y un anillo de imidazolidina mediante las posiciones 1, 2, 4 y 5, un anillo de tetrahydropirano y uno de tetrahydrotiopirano mediante las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de 1,4-dioxano mediante la posición 2, un anillo de piridina mediante las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperidina mediante las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de morfolina y un anillo de tiomorfolina mediante las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperazina mediante las posiciones 1 y 2, un anillo de pirimidina mediante las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de pirazina mediante la posición 2, un anillo de azepano mediante las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano mediante las posiciones 3 y 6, un anillo de octahidrociclopenta[b]pirrol y uno de octahidrociclopenta[c]pirrol mediante la posición 1, un anillo de 2-azaespiro[4.4]nonano mediante la posición 2, un anillo de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano mediante la posición 7, un anillo de benzofurano y un anillo de benzotiofeno mediante las posiciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-indol, uno de 2,3-dihidro-1H-indol y uno de octahidroindol mediante las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzo[1,3]dioxol mediante las posiciones 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzoxazol y un anillo de benzotiazol mediante las posiciones 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-bencimidazol mediante las posiciones 1, 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de imidazo[1,2-a]piridina mediante las posiciones 2 y 3, un anillo de benzo[1,4]dioxano mediante las posiciones 5, 6, 7 y 8, un anillo de 3-azabicyclo[3.2.2]nonano mediante la posición 3, un anillo de quinolina mediante las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina mediante las posiciones 1, 5, 6, 7 y 8, una 5,6,7,8-tetrahydroquinolina mediante las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de isoquinolina mediante las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina mediante las posiciones 2, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina mediante las posiciones 1, 3, 4 y 5, un anillo de 2,7-diazaespiro[4.5]decano mediante las posiciones 2 y 7, un anillo de 2,8-diazaespiro[4.5]decano mediante las posiciones 2 y 8, por ejemplo, en los que los residuos resultantes de los grupos heterocíclicos están todos opcionalmente sustituidos en cualquier posición adecuada como se ha especificado en la definición del grupo respectivo en los compuestos de fórmula I.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, en cualquiera de sus apariciones, halógeno es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor, en otra realización cloro, donde todas las manifestaciones de halógeno son independientes entre sí.

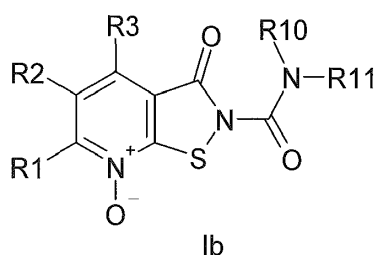
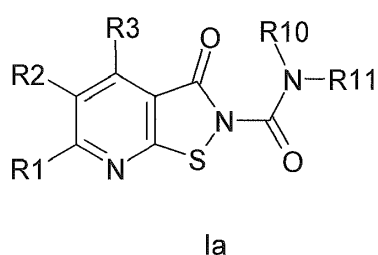
Un grupo oxo, es decir, un átomo de oxígeno doblemente unido, cuando se une a un átomo de carbono, sustituye dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema original. Así, si un grupo CH<sub>2</sub> está sustituido con oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Los grupos oxo también pueden producirse en átomos de azufre, tales como en átomos de azufre del anillo en heterociclos saturados y parcialmente insaturados en los que generalmente, además de un átomo de azufre del anillo, también pueden estar presentes un grupo S(O) (S(=O)) y un grupo S(O)<sub>2</sub> (S(=O)<sub>2</sub>) como miembros del heteroanillo. Un grupo oxo no puede producirse como un sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como en un grupo fenilo. Además, también el átomo de oxígeno que está unido a un átomo de nitrógeno en un resto de N-óxido puede considerarse un grupo oxo. El átomo de

oxígeno en un resto de N-óxido también puede considerarse un grupo hidroxilo que se desprotona dando un grupo oxo negativamente cargado, formando este grupo negativamente cargado junto con el átomo de nitrógeno positivamente cargado que lo lleva una sal interna (betaína, ión bipolar). Si la definición de un grupo comprende heterociclos de nitrógeno adecuados tales como anillo de piridina, anillos de quinolina, anillos de isoquinolina o anillos de isotiazolo[5,4-b]piridina, por ejemplo, y el grupo puede estar sustituido con un sustituyente oxo o sustituyente hidroxilo, tal sustituyente también puede estar presente en un átomo de nitrógeno del anillo, y así también comprende el N-óxido del heterociclo de nitrógeno. Restos de N-óxido en anillos aromáticos pueden representarse por elementos estructurales tales como =N(=O)- o =N(-O)- o =N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)- o =N(O)-.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo todos los enantiómeros y diaestereómeros que incluyen isómeros cis/trans. La invención comprende asimismo mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros que incluyen isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Centros asimétricos contenidos en los compuestos de fórmula I pueden tener todos independientemente entre sí otra configuración S o configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto las antípodas levóginas como dextróginas, en forma enantioméricamente pura y forma esencialmente enantioméricamente pura, por ejemplo con una relación molar de los dos enantiómeros de 98:2, o 99:1, o mayor, y en forma de su racemato, es decir, una mezcla de los dos enantiómeros en la relación molar de 1:1, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención se refiere asimismo a diaestereómeros en forma de diaestereómeros puros y esencialmente puros y en forma de mezclas de dos o más diaestereómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula I en forma pura y forma esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de los isómeros cis/trans de 98:2, o 99:1, o mayor, y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede producirse en anillos sustituidos. La preparación de estereoisómeros individuales, si se desea, puede llevarse a cabo por resolución de una mezcla según métodos habituales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, o por el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, antes de una separación de estereoisómeros puede llevarse a cabo una derivatización. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un producto intermedio en el transcurso de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de fórmula I que contiene un centro asimétrico, los enantiómeros individuales pueden prepararse preparando el racemato del compuesto de fórmula I y resolviéndolo en los enantiómeros por cromatografía líquida de alta presión en una fase quirál según procedimientos convencionales, o resolviendo el racemato a partir de cualquier producto intermedio en el transcurso de su síntesis por tal cromatografía o por cristalización de una sal del mismo con una amina o ácido ópticamente activo y convirtiendo los enantiómeros del producto intermedio en las formas enantioméricas del compuesto de fórmula I final, o realizando una reacción enantioselectiva en el transcurso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

Si los compuestos de fórmula I comprenden uno o más grupos ácidos o básicos, por ejemplo grupos heterocíclicos básicos, las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes también están incluidas en la invención, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula I pueden así estar desprotonados en un grupo ácido y usarse, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o como sales de amonio. También pueden prepararse y usarse compuestos de fórmula I que comprenden al menos un grupo básico en forma de sus sales de adición de ácido en forma de sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Las sales pueden prepararse en general a partir de compuestos ácidos y básicos de fórmula I mediante reacción con un ácido o base en un disolvente o diluyente según procedimientos habituales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y uno básico en la molécula, la invención también incluye sales internas (betaínas, iones bipolares), además de las formas de sal mencionadas.

En una realización de la invención, el grupo X en los compuestos de fórmula I es =N- y el compuesto de fórmula I es así un compuesto de fórmula Ia, es decir, en esta realización el anillo de piridina del sistema de anillo de isotiazolo[5,4-b]piridina contiene un átomo de nitrógeno libre o, en el caso de formación de una sal de adición de ácido en este átomo de nitrógeno, un átomo de nitrógeno protonado. En otra realización de la invención, el grupo X en los compuestos de fórmula I es =N(O)- y el compuesto de fórmula I es así un compuesto de fórmula Ib, es decir, en esta realización el anillo de piridina del sistema de anillo de isotiazolo[5,4-b]piridina contiene un átomo de nitrógeno que se ha convertido en el N-óxido. En los compuestos de fórmulas Ia y Ib, los grupos R1, R2, R3, R10 y R11 se definen como en los compuestos de fórmula I o en cualquiera de las realizaciones definidas en el presente documento.



En una realización de la invención, R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y R4-N(R5)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y R4-N(R5)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro y ciano, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciano, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y ciano, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciano, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y ciano, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización R1, R2 y R3 son todos hidrógeno. En una realización, uno o dos de los grupos R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de cualquiera de las series especificadas antes, y los otros de los grupos R1, R2 y R3 son hidrógeno, y en otra realización uno de los grupos R1, R2 y R3 está seleccionado de cualquiera de las series especificadas antes, y los otros de los grupos R1, R2 y R3 son hidrógeno. En una realización, R1 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de cualquiera de las series especificadas antes y R2 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y ciano, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y ciano, y en otra realización es hidrógeno. En una realización, R1 y R3 son hidrógeno y R2 es ciano. En una realización, R2 está seleccionado de cualquiera de las series especificadas antes, y R1 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización ambos son hidrógeno.

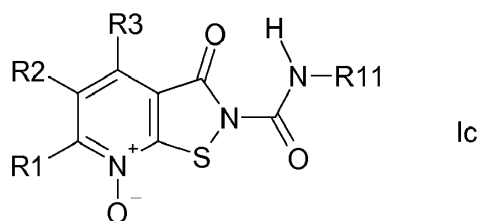
En una realización de la invención, un grupo heterocíclico Het1 presente en R4 es un grupo saturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico o grupo aromático de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización un grupo saturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico, en otra realización un grupo aromático de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre. En una realización, el número de sustituyentes R8 que están opcionalmente presentes en un grupo Het1 presente en R4 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

En una realización, R4 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y Het1, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y fenilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización es hidrógeno, en el que todos los grupos están opcionalmente sustituidos como se ha especificado en la definición de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento.

En una realización de la invención, R5, R6 y R7 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, los sustituyentes R8 que pueden producirse en grupos Het1 presentes en R4 están seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano en caso de un grupo Het1 saturado o parcialmente insaturado, y de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano en caso de un grupo aromático Het1. En una realización, R8 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización de la invención, R10 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con la condición de que R10 pueda solo ser hidrógeno si X es =N(O)-, en el que en todas estas realizaciones R11 es como se define para los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento y R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva puede formar un heterociclo. En una realización, R10 es hidrógeno y, en vista de la condición de que R10 solo puede ser hidrógeno si X es =N(O)-, los compuestos de esta realización son así compuestos de fórmula Ic, en los que los grupos R1, R2, R3 y R11 se definen como en los compuestos de fórmula I o en cualquiera de las realizaciones definidas en el presente documento.

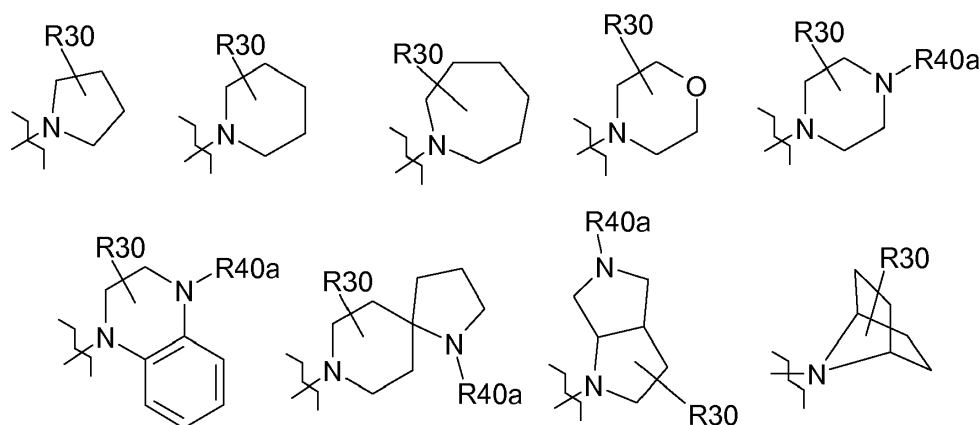


En una realización, R10 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización R10 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización metilo, en el que en todas estas realizaciones R11 es como se define para los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento y R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva puede formar un heterociclo.

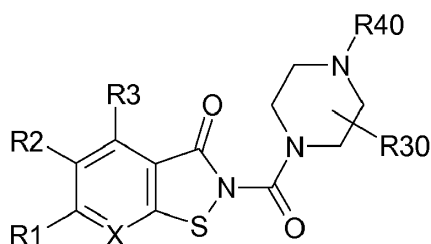
En una realización de la invención, un grupo heterocíclico Het2 que representa R11 es un grupo saturado monocíclico de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización de 6 miembros, en otra realización de 4 miembros, unido mediante un átomo de carbono del anillo, que comprende 1 o 2, en otra realización 1, heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre. En otra realización, heteroátomos de anillo en un grupo Het2 que representan R11 son átomos de nitrógeno, en otra realización átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes R14 que están opcionalmente presentes en un grupo Het2 que representa R11 es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en otra realización 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, R11 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R12 idénticos o diferentes, y Het2 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R14 idénticos o diferentes y en el que Het2 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, y en otra realización R11 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R12 idénticos o diferentes, en el que en todas estas realizaciones R10 es como se define para los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento y R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva puede formar un heterociclo. En una realización, el número de sustituyentes R12 que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R11 es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, el número de sustituyentes R13 que están opcionalmente presentes en un grupo cicloalquilo que representa R11 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

El heterociclo monocíclico o bicíclico que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva puede ser 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros, 10 miembros, 11 miembros o 12 miembros. En una realización de la invención, el heterociclo que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva es un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 6 miembros a 12 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 6 miembros. Como se ha mencionado anteriormente con respecto a los heterociclos en general, los dos anillos en un heterociclo bicíclico que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva pueden tener uno, dos o más átomos de anillo en común y pueden condensarse o formar un biciclo unido o un espirociclo. Si R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un heterociclo parcialmente insaturado, es decir, un heterociclo monocíclico o bicíclico que está insaturado pero en el anillo que comprende el átomo de nitrógeno que lleva R10 y R11 no es aromático, puede contener 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces, por ejemplo, y en una realización contiene 1, 2 o 3 dobles enlaces, en otra realización 1 o 2 dobles enlaces, en otra realización 1 doble enlace, dentro del sistema de anillos, en el que el número de dobles enlaces depende del tipo del sistema de anillos y el tamaño del anillo. En un anillo bicíclico, los dobles enlaces pueden estar presentes en uno de los anillos o ambos. En una realización, el heterociclo que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva comprende 0 o 1, en otra realización 0 (cero), en otra realización 1, heteroátomo de anillo adicional que está seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, además del átomo de nitrógeno que lleva R10 y R11. En una realización, heteroátomos de anillo adicionales en un heterociclo que pueden formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva están seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización de la invención, un heterociclo que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva comprende 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales que están seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno y en otra realización es un átomo de nitrógeno, además del átomo de nitrógeno que lleva R10 y R11 y mediante el que el heterociclo está unido. En una realización, el número de

- sustituyentes R30 que están opcionalmente presentes en átomos de carbono del anillo de un heterociclo formado por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, en el que los sustituyentes R30 pueden estar presentes en uno o más átomos de carbono del anillo y el número máximo de sustituyentes R30 en un átomo de carbono del anillo individual es 2. En una realización, el número de sustituyentes R40 opcionales que puede estar presente en los átomos de nitrógeno del anillo adicionales en un heterociclo que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, un heterociclo que puede formarse por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva comprende 1 heteroátomo de anillo adicional que es un átomo de nitrógeno que lleva un sustituyente R40.
- 10 Como ejemplos de grupos heterocíclicos, a partir de los cuales puede formarse uno cualquiera o más del grupo heterocíclico por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, seleccionados en una realización de la invención, pueden mencionarse los grupos de las siguientes fórmulas



- 15 en las que la línea cruzada con el símbolo  $\sim$  representa el enlace libre mediante el que el grupo está unido al átomo de carbono del grupo carbonilo unido a la posición 2 del sistema de anillo de isotiazolo[5,4-b]piridina. El grupo R30 representado en estas fórmulas se define como el grupo R30 en los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento. El enlace que se origina en los grupos R30, enlace que no está dirigido a un átomo específico, indica que estos grupos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes que pueden estar presentes en cualquier posición. El grupo R40a representado en estas fórmulas se define como el grupo R40 definido para los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento, y puede ser además hidrógeno. Por los grupos R40a se indica que el átomo de nitrógeno del anillo adicional que está presente en los heterociclos respectivos puede estar sin sustituir, es decir, llevar un átomo de hidrógeno, o sustituido con un sustituyente R40.
- 20
- 25 En una realización de la invención, los grupos R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un heterociclo que se define como especificado en la definición de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento, y en esta realización R10 y R11 no tienen así sus significados individuales. En otra realización, los grupos R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un heterociclo que está seleccionado de la serie que consiste en pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina, en otra realización de la serie que consiste en piperidina, morfolina y piperazina, en otra realización de la serie que consiste en piperidina y piperazina, y en otra realización es un anillo de piperazina, cuyos heterociclos están todos unidos mediante un átomo de nitrógeno del anillo y están opcionalmente sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes, y en los que el átomo de nitrógeno del anillo adicional en el anillo de piperazina está opcionalmente sustituido con un sustituyente R40 y en otra realización está sustituido con un sustituyente R40. Los compuestos de la última realización pueden representarse por la fórmula Id, en la que R1, R2, R3, R30, R40 y X se definen como en los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada en el presente documento, y el enlace que se origina en el grupo R30, que no está dirigido a un átomo específico, indica que el anillo de piperazina está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes que pueden estar presentes en cualquier posición.
- 30
- 35
- 40



Id

El grupo monocíclico o bicíclico Het3, que puede representar R12, puede tener 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros, 10 miembros, 11 miembros o 12 miembros. En una realización de la invención, Het3 es un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 6 miembros a 12 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 9 miembros a 12 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 9 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 6 miembros.

Como se ha mencionado anteriormente con respecto a heterociclos en general, los dos anillos en un grupo bicíclico Het3 pueden tener uno, dos o más átomos de anillo en común y pueden condensarse o formar un biciclo unido o un espirociclo. Si Het3 es un heterociclo parcialmente insaturado, es decir, un heterociclo monocíclico o bicíclico que está insaturado pero en el anillo mediante el que Het3 está unido no es aromático, puede contener 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces, por ejemplo, y en una realización contiene 1, 2 o 3 dobles enlaces, en otra realización 1 o 2 dobles enlaces, en otra realización 1 doble enlace, dentro del sistema de anillos, en el que el número de dobles enlaces depende del tipo del sistema de anillos y el tamaño del anillo. En un anillo bicíclico, los dobles enlaces pueden estar presentes en uno de los anillos o ambos. Anillos monocíclicos y bicíclicos Het3 también pueden ser aromáticos, es decir, comprender un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados en anillos de 5 miembros o 6 miembros. En una realización, Het3 comprende 1 o 2, en otra realización 1, heteroátomos de anillo idénticos o diferentes que están seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, los heteroátomos de anillo en Het3 están seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. Un grupo Het3 que representa R12 puede unirse mediante cualquier átomo de carbono del anillo adecuado o átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, Het3 que representa R12 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, en otra realización mediante un átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, el número de sustituyentes R19 que están opcionalmente presentes en un grupo Het3 que representa R12, y asimismo, pero independiente de los mismos, el número de sustituyentes R19 que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo que representa R12, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

En una realización de la invención, R12 está seleccionado de la serie que consiste en fenilo, Het3, hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, Het3, hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en Het3, hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, Het3, hidroxil y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en Het3, hidroxil y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en Het3, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, Het3, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en Het3, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y Het3, y en otra realización R12 es Het3, en el que en todas las realizaciones fenilo y Het3 están independientemente entre sí opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R19 idénticos o diferentes. En una realización, el número total de grupos cicloalquilo, grupos fenilo grupos y Het3 que representan los sustituyentes R12 que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R11 es 1 o 2, en otra realización 1.

En una realización de la invención, R13 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano-, en otra realización de la serie que consiste en hidroxil y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidroxil y ciano-, y en otra realización R13 es ciano.

En una realización de la invención, R14 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

En una realización de la invención, R15, R16 y R18 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, R17 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y en otra realización R17 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización de la invención, R19 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno,

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidroxil y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, y en otra realización R19 es hidroxil, en el que los sustituyentes R19 presentes en grupos fenilo que representan R12 y en grupos Het3 que representan R12 se definen independiente entre sí.

En una realización de la invención, R20, R21 y R22 están seleccionados independiente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, un grupo heterocíclico Het2 que representa R30 es un grupo saturado monocíclico de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización de 6 miembros, en otra realización de 5 miembros, en otra realización de 4 miembros. Het2 que representa R30 puede unirse mediante cualquier átomo del anillo adecuado, y en una realización está unido mediante un átomo de carbono del anillo y en otra realización mediante un átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, Het2 que representa R30 comprende un heteroátomo de anillo. En una realización, los heteroátomos de anillo en un grupo Het2 que representa R30 son heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes R36 que están opcionalmente presentes en un grupo Het2 que representa R30 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

En una realización de la invención, R30 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Het2, hidroxil, oxo, R31-N(R32)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, R33-O-C(O)- y R34-N(R35)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Het2, hidroxil, oxo, R31-N(R32)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, oxo, R31-N(R32)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Het2, hidroxil, oxo y R31-N(R32)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, oxo y R31-N(R32)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil y R31-N(R32)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R31-N(R32)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hidroxil, en el que en todas estas realizaciones Het2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes. En una realización, el número de grupos Het2 que representan R30 que están opcionalmente presentes como sustituyentes en átomos de carbono del anillo en un heterociclo formado por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, el número de grupos oxo que representan R30 que están opcionalmente presentes como sustituyentes en átomos de carbono del anillo en un heterociclo formado por R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva es uno o dos, en otra realización uno.

En una realización de la invención, R31, R32, R33, R34 y R35 están seleccionados independiente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, R36 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil y oxo, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo, y en otra realización R36 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het2 que representa R30 es 1 o 2, en otra realización es 1.

En una realización de la invención, un grupo heterocíclico Het1 que representa R40 es un grupo saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico o grupo aromático de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización un grupo saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros a 7 miembros monocíclico, en otra realización un grupo aromático de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización un grupo parcialmente insaturado o aromático de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización un grupo parcialmente insaturado o aromático de 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3, en otra realización 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre. En una realización, los heteroátomos de anillo en un grupo Het1 que representa R40 son átomos de nitrógeno. En una realización, el número de sustituyentes R44 que están opcionalmente presentes en un grupo Het1 presente en R40 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

El grupo monocíclico o bicíclico Het3 que se producen en el grupo Het3-C(O)- que puede representan R40 puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros, 10 miembros, 11 miembros o 12 miembros. Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a los grupos Het3 que representan R12 se aplican correspondientemente a tales grupos Het3 que se producen en R40, si es aplicable. Así, por ejemplo, en una realización de la invención un grupo Het3 que se produce en R40 es un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 6 miembros a 12 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico

de 9 miembros a 12 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 9 miembros a 10 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo monocíclico de 6 miembros. Un grupo Het3 que se produce en R40 está unido mediante un átomo de carbono del anillo. En una realización, un grupo Het3 que se produce en R40 está saturado o es aromático, en otra realización está saturado, en otra realización es aromático. En una realización, Het3 comprende 1 o 2, en otra realización 1, heteroátomos de anillo idénticos o diferentes que están seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, los heteroátomos de anillo en Het3 están seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes R48 que están opcionalmente presentes en un grupo Het3 que se produce en R40, es decir, en la parte Het3 del grupo Het3-C(O)-, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

En una realización, el número de sustituyentes R41 que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que representa R40 es 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, el número de sustituyentes R42 que están opcionalmente presentes en un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que representa R40 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, el número de sustituyentes R43 que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo que representa R40 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, el número de sustituyentes R45 que están opcionalmente presentes en un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que representa R40, es decir, en la parte alquilo de este grupo, es 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, el número de sustituyentes R46 que están opcionalmente presentes en un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que representa R40, es decir, en la parte cicloalquilo de este grupo, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, el número de sustituyentes R47 que están opcionalmente presentes en un grupo fenil-C(O)- que representa R40, es decir, en la parte fenilo de este grupo, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

En una realización de la invención, R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R43 idénticos o diferentes, Het1 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R44 idénticos o diferentes, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes, Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, R49-N(R50)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>- y R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>-. En otra realización, R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R42 idénticos o diferentes, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R44 idénticos o diferentes, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R43 idénticos o diferentes y Het1 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R44 idénticos o diferentes. En otra realización, R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes, Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, R49-N(R50)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>- y R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>-. En otra realización, R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes, Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, R49-N(R50)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes y Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo. En otra realización, R40 es alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes. En otra realización, R40 es cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes. En otra realización, R40 es fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes. En otra realización, R40 es Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo. En otra realización, R40 es R49-N(R50)-C(O)-. En otra realización, R40



está seleccionado de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>- y R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>-, en otra realización R40 es alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-, y en otra realización R40 es R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>-.

5 En una realización de la invención, R41 está seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R60-N(R61)-, R62-O-C(O)- y R63-N(R64)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R60-N(R61)-, R62-O-C(O)- y R63-N(R64)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en R60-N(R61)-, R62-O-C(O)- y R63-N(R64)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en R60-N(R61)- y R62-O-C(O)-, y en otra realización R41 es R60-N(R61)-.

En una realización de la invención, R42 es hidroxilo, en otra realización R42 es R65-N(R66)-.

10 En una realización de la invención, R43 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, ciano, R67-O-C(O)- y R68-N(R69)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, R67-O-C(O)- y R68-N(R69)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano y R67-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en ciano y R67-O-C(O)-.

15 El grupo Het4, que puede producirse como un sustituyente R44 en un grupo Het1 que representa R40, puede tener 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, Het4 tiene 4 miembros a 6 miembros, en otra realización 5 miembros a 6 miembros, en otra realización 5 miembros, en otra realización 6 miembros. En una realización, Het4 comprende 1 heteroátomo de anillo adicional, además del átomo de nitrógeno del anillo mediante el que se une Het4, en otra realización Het4 comprende 0 (cero) heteroátomos del anillo adicionales. En una realización, otro heteroátomo de anillo en Het4 está seleccionado de la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización es un átomo de oxígeno, y en otra realización es un átomo de nitrógeno. En una realización, el número de sustituyentes R74 que están opcionalmente presentes en Het4 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1.

20 En una realización de la invención, R44 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, R70-N(R71)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R72)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R73)- y Het4, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R73)- y Het4, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R73)- y Het4, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo, en el que en todas estas realizaciones Het4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R74 idénticos o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes Het4 que representa R44 que está opcionalmente presente en un grupo Het1 que representa R40 es 1 o 2, en otra realización es 1.

30 En una realización de la invención, R45 está seleccionado de la serie que consiste en ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, oxo, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-, en otra realización de la serie que consiste en ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, oxo, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-, en otra realización de la serie que consiste en ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-, en otra realización de la serie que consiste en fenil-O-, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-, en otra realización de la serie que consiste en R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-, y en otra realización R45 es R75-N(R76)-.

En una realización de la invención, R46 es hidroxilo, en otra realización R46 es R79-N(R80)-.

En una realización de la invención, R47 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización R47 es alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-.

40 En una realización de la invención, R48 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidroxilo y oxo, donde un grupo oxo o un grupo hidroxilo también pueden estar presentes en un átomo de nitrógeno del anillo adecuado del grupo Het3 en el que R48 es un sustituyente opcional, tal como en el átomo de nitrógeno del anillo de un anillo de piridina o el átomo de nitrógeno del anillo del resto de piridina de un anillo de isotiazolo[5,4-b]piridina que representa un grupo Het3 que se produce en R40, dando el N-óxido respectivo, como ya se ha explicado resumidamente anteriormente. Heterociclos de nitrógeno adecuados que representan un grupo Het3 que se produce en R40 están así también comprendidos en forma de los N-óxidos.

50 En una realización de la invención, R49 y R51 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, R50 y R52 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R76, R78, R79, R80, R81, R82, R83 y R84 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, R74 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

- 5 En una realización de la invención, R75 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización son hidrógeno, y en otra realización son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización de la invención, R77 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización R77 es R83-N(R84)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

- 10 Son un objeto de la invención todos los compuestos de fórmula I en la que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como grupos, residuos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos, o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en el presente documento como ejemplos de elementos, en los que todas las combinaciones de una o más definiciones de compuestos o elementos y/o realizaciones especificadas y/o significados específicos de  
15 elementos son un objeto de la presente invención. También con respecto a todos de tales compuestos de fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son un objeto de la presente invención.

Como un ejemplo de compuestos de la invención, que con respecto a cualquier elemento estructural se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos, pueden mencionarse  
20 compuestos de fórmula I en la que

X es =N(O)-;

R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciano;

- 25 R10 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como otro ejemplo tal, pueden mencionarse compuestos de fórmula I, en la que

X está seleccionado de la serie que consiste en =N- y =N(O)-;

- 30 R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y R4-N(R5)-C(O)-;

R4 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R5 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- 35 R10 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, con la condición de que R10 pueda solo ser hidrógeno si X es =N(O)-;

- 40 R11 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R12 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R13 idénticos o diferentes, y Het2 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R14 idénticos o diferentes y en el que Het2 está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

o los grupos R10 y R11, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un heterociclo de 4 miembros a  
45 10 miembros, monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que lleva R10 y R11, comprende 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes, y que está opcionalmente sustituido en átomos de nitrógeno del anillo adicionales con uno o más sustituyentes R40 idénticos o diferentes;

- 50 R12 está seleccionado de la serie que consiste en fenilo, Het3, hidroxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en el que fenilo y Het3 independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R19 idénticos o diferentes;

- R13 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano;
- R14 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-;
- 5 R15, R16 y R18 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R17 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- R19 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-;
- 10 R30 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Het2, hidroxilo, oxo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R31-N(R32)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, R33-O-C(O)- y R34-N(R35)-C(O)-, en el que Het2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes;
- R31, R32, R33, R34 y R35 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 15 R36 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo;
- R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R42 idénticos o diferentes, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R43 idénticos o diferentes, Het1 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R44 idénticos o diferentes, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenilo-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes, Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, R49-N(R50)-C(O)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>- y R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>-;
- 20 R41 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R60-N(R61)-, R62-O-C(O)- y R63-N(R64)-C(O)-;
- R42 está seleccionado de la serie que consiste en R65-N(R66)-;
- 30 R43 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, ciano, R67-O-C(O)- y R68-N(R69)-C(O)-;
- R44 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R73)- y Het4, en el que Het4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R74 idénticos o diferentes;
- 35 R45 está seleccionado de la serie que consiste en ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenilo-O-, fenilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, oxo, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-;
- R46 está seleccionado de la serie que consiste en R79-N(R80)-;
- R47 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y R81-N(R82)-C(O)-;
- R48 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo;
- 40 R49 y R51 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- R50 y R52 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 45 R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R73, R76, R78, R79, R80, R81, R82, R83 y R84 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R74 está seleccionado de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R75 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R77 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R83-N(R84)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

Het1 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

5 Het2 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Het3 es un heterociclo monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

10 Het4 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende un átomo de nitrógeno del anillo mediante el que se une Het4, y 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

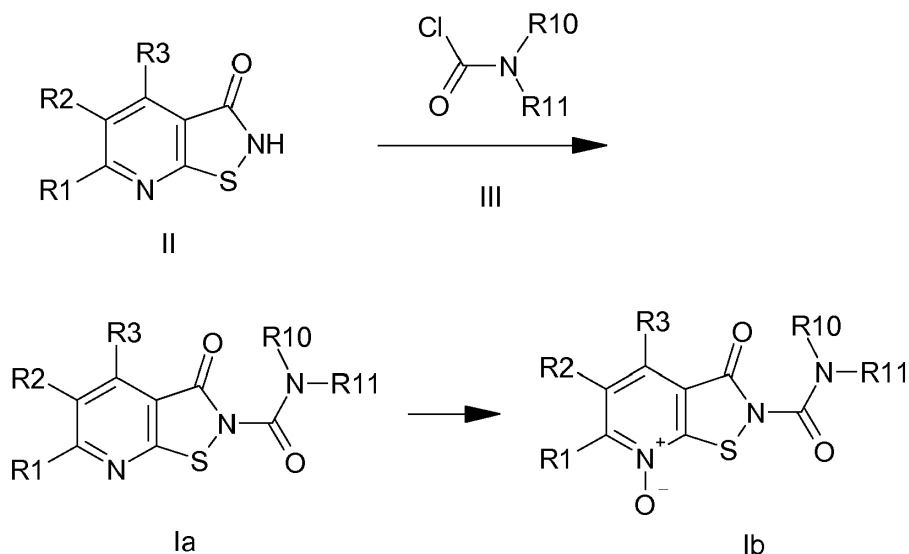
15 en el que todos los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, a menos que se especifique lo contrario;

20 en el que todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo cicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); en el que todos los grupos alquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo alquilo o grupos alquilo que son parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 También es un objeto de la invención un compuesto de fórmula I que está seleccionado de cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I que se desvelan en el presente documento, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I que se desvelan en el presente documento, independientemente de los mismos si se desvelan como un compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que el compuesto de fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, a menos que se especifique una forma estereoisomérica específica con respecto a cualquier átomo de carbono en el compuesto respectivo.

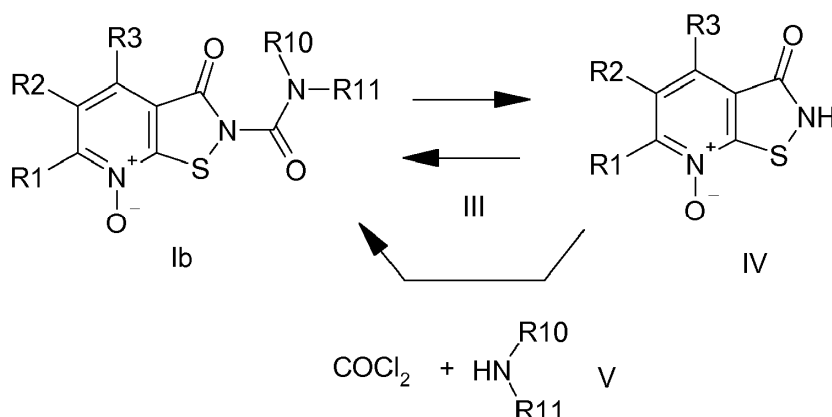
30 Son otro objeto de la presente invención procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I que se explican resumidamente más adelante y por los que son obtenibles los compuestos de fórmula I y productos intermedios que se producen en el transcurso de su síntesis. Por ejemplo, un proceso tal comprende la reacción de una isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona de fórmula II con un cloruro de carbamoilo de fórmula III dando un compuesto de fórmula I en la que X es =N-, es decir, un compuesto de fórmula Ia, que puede entonces oxidarse dando un compuesto de fórmula I en la que X es =N(O)-, es decir, el N-óxido de fórmula Ib.



Los grupos R1, R2, R3, R10 y R11 en los compuestos de fórmulas II y III y los compuestos inicialmente obtenidos de fórmulas Ia y Ib se definen como en los compuestos de fórmula I, y grupos funcionales adicionales pueden estar

presentes en forma protegida o en forma de grupos precursores que se convierten posteriormente en los grupos presentes en el compuesto final de fórmula Ia o Ib. En caso de que vaya a prepararse un compuesto en el que R10 es hidrógeno, en lugar del cloruro de carbamoilo de fórmula III, puede emplearse el isocianato respectivo de fórmula O=C=N-R11 en la reacción. La reacción de los compuestos de fórmulas II y III se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo como tolueno, un hidrocarburo clorado como diclorometano, un nitrilo como acetonitrilo o una amida como dimetilformamida, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C, tal como a aproximadamente 60 °C, en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria como trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. La conversión de un compuesto de fórmula en el N-óxido de fórmula Ib puede realizarse bajo condiciones estándar para la preparación de N-óxidos de heterociclos de nitrógeno aromáticos, por ejemplo mediante tratamiento con peróxido de hidrógeno o un perácido o una sal de los mismos, favorablemente mediante tratamiento con peroxomonosulfato de potasio (Oxone®) comercialmente disponible en un disolvente tal como agua o un alcohol como metanol o etanol o una mezcla de los mismos a aproximadamente temperatura ambiente, es decir, a aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

Los compuestos de fórmula Ib pueden obtenerse adicionalmente tratando un compuesto de fórmula Ib, que ha sido obtenido como se ha explicado resumidamente antes y que está fácilmente disponible, por ejemplo un compuesto de fórmula Ib en la que R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un anillo de morfolina, con una base para dar un compuesto de fórmula IV, que entonces se convierte en otro compuesto de fórmula Ib mediante reacción con un cloruro de carbamoilo de fórmula III o con una amina de fórmula V y fosgeno o un equivalente de fosgeno.



Los grupos R1, R2, R3, R10 y R11 en los compuestos de fórmulas IV y V y el compuesto de fórmula Ib que se obtienen inicialmente según este proceso, se definen como en los compuestos de fórmula I, y pueden estar presentes grupos funcionales adicionales en forma protegida o en forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos presentes en el compuesto final de fórmula Ib. Para preparar un compuesto de fórmula IV, un compuesto de fórmula Ib puede tratarse con una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo un disolvente orgánico tal como un nitrilo como acetonitrilo o agua o una mezcla de los mismos, a aproximadamente temperatura ambiente. La conversión del compuesto de fórmula IV en otro compuesto de fórmula Ib puede realizarse mediante reacción con un cloruro de carbamoilo similarmente a como se ha explicado resumidamente anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de fórmulas II y III. En lugar de un cloruro de carbamoilo de fórmula III, en tal conversión también puede emplearse una amina de fórmula V y fosgeno o un equivalente de fosgeno que forman *in situ* un cloruro de carbamoilo o, en caso de que R10 sea hidrógeno, un isocianato, que posteriormente reacciona con el compuesto de fórmula IV. La reacción de la amina de fórmula V y fosgeno o un equivalente de fosgeno y la reacción posterior con el compuesto de fórmula IV puede realizarse bajo condiciones similares a como se ha explicado resumidamente anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de fórmulas II y III, por ejemplo en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo como tolueno, un hidrocarburo clorado como diclorometano o un nitrilo como acetonitrilo, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C, en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria como trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en la que las condiciones detalladas dependen de datos del caso específico y, como es usual, son fácilmente elegidas por un experto en la técnica.

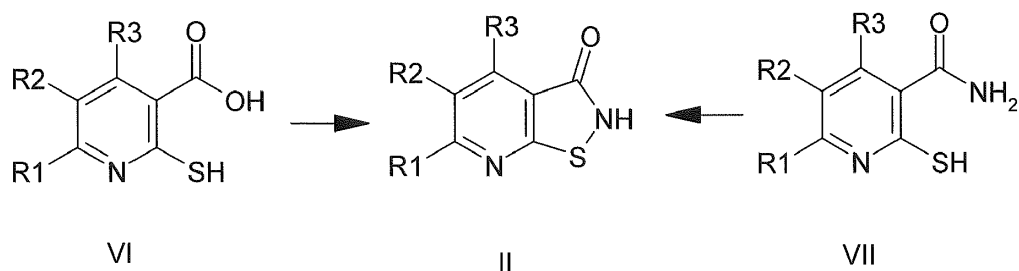
Para obtener compuestos adicionales de fórmula I, pueden llevarse a cabo diversas transformaciones de grupos funcionales bajo condiciones estándar en compuestos de fórmula I obtenidos como se ha descrito anteriormente, o en productos intermedios o compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxilo o un grupo amino, que incluyen átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos que pueden estar acilados, puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico, por ejemplo en presencia de un agente de activación tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, que conduce a la formación del cloruro de ácido, o en presencia de un agente de acoplamiento tal como un N,N'-carbonildiazol como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

5 etilcarbodiimida (EDC) o reactivos de acoplamiento basados en uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), por ejemplo, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo como tolueno, un hidrocarburo clorado como diclorometano, un éter como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, o una amida como dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, generalmente en presencia de una base tal como una amina terciaria como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica. Similarmente, pueden sulfonarse grupos amino mediante reacción con ácidos sulfónicos o derivados activados de los mismos tales como cloruros de ácido sulfónico. Pueden realizarse eterificaciones de grupos hidroxilo por alquilación con el compuesto de halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida como dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona o una cetona como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina como trifenilfosfina o tributilfosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. Mediante tratamiento con un agente de halogenación adecuado, un grupo hidroxilo puede convertirse en un haluro. Un átomo de halógeno puede sustituirse con una variedad de grupos en una reacción de sustitución que también puede ser una reacción catalizada por metal de transición. Un grupo amino puede modificarse bajo condiciones estándar para alquilación, por ejemplo mediante reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto de carbonilo. Mediante reacción con un cloruro de carbamoilo o un isocianato, un grupo amino puede convertirse en un derivado de urea. Puede hidrolizarse un grupo éster de ácido carboxílico bajo condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha explicado resumidamente anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Un grupo amida primaria  $H_2N-C(O)-$  puede deshidratarse para dar un grupo nitrilo (grupo ciano,  $NC-$ ). Un átomo de azufre puede oxidarse con un peróxido como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido ( $S(O)$ ) o un resto sulfona ( $S(O)_2$ ). Un grupo ácido carboxílico, grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona pueden reducirse a un alcohol, por ejemplo, con un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Un grupo hidroxilo puede oxidarse a un grupo oxo por medio de clorocromato de piridinio o el reactivo de peryodinano de Dess-Martin, por ejemplo. Todas aquellas reacciones en la preparación de los compuestos de fórmula I son en sí conocidas y pueden llevarse a cabo de un modo conocido para un experto en la técnica según, o análogamente a, procedimientos que se describen en la bibliografía estándar, por ejemplo en Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; u *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, y las referencias citadas en su interior.

35 Como ya se ha indicado, puede ser ventajoso o necesario en todas las reacciones que se llevan a cabo en el transcurso de la preparación de los compuestos de fórmula I proteger temporalmente grupos funcionales o tenerlos inicialmente presentes en forma de grupos precursores, y después deprotegerlos o convertirlos en los grupos deseados. Estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores apropiados que son adecuados para el caso respectivo son conocidos para el experto en la técnica y pueden encontrarse en, por ejemplo, P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons. Ejemplos de grupos protectores que pueden mencionarse son grupos protectores de bencilo, por ejemplo bencil éteres de compuestos de hidroxilo y ésteres bencilicos de ácidos carboxílicos, de los cuales puede eliminarse el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores de terc-butilo, por ejemplo ésteres terc-butílicos de ácidos carboxílicos, de los cuales puede eliminarse el grupo terc-butilo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores de acilo, por ejemplo éster y amidas de compuestos de hidroxilo y compuestos de amino, que pueden escindir-se nuevamente por hidrólisis ácida o básica, grupos protectores de alcóxicarbonilo, por ejemplo derivados de terc-butoxicarbonilo de compuestos de amino, que pueden escindir-se nuevamente mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, o derivados de benciloxicarbonilo de compuestos de amino, que pueden escindir-se por hidrogenación catalítica en presencia de catalizador de paladio. Ejemplos de precursores que pueden mencionarse son átomos de halógeno que pueden sustituirse con muchos otros grupos, o grupos nitro que pueden convertirse, por ejemplo por hidrogenación catalítica, en grupos amino que pueden ser diazotizados y convertidos en un gran número de grupos.

55 Como es usual y se aplica a todas las reacciones realizadas en el transcurso de la síntesis de un compuesto de fórmula I, detalles apropiados de las condiciones aplicadas en un proceso de preparación específico, que incluyen el disolvente, una base o ácido, la temperatura, el orden de adición, las relaciones molares y otros parámetros, son rutinariamente elegidos por el experto en vista de las características de los compuestos de partida y el compuesto objetivo y las otras particularidades del caso específico. Como también es conocido por el experto, no todos los procesos descritos en el presente documento serán adecuados de la misma forma para la preparación de todos los compuestos de fórmula I y sus productos intermedios, y tienen que hacerse adaptaciones. En todos los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I, el procesamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto se realiza según métodos usuales conocidos para el experto que incluyen, por ejemplo, extinción de una mezcla de reacción con agua, ajuste de un cierto pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía. También para la caracterización del producto, se usan métodos usuales tales como RMN, IR y espectroscopía de masas.

Los materiales de partida empleados en los procesos explicados resumidamente anteriormente están comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos, o en analogía a procedimientos, descritos en la bibliografía. Como ya se ha explicado resumidamente anteriormente, los cloruros de carbamoilo de fórmula III e isocianatos en el caso de que R10 sea hidrógeno, pueden obtenerse fácilmente a partir de las aminas respectivas de fórmula V, que están comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos de la bibliografía con gran diversidad estructural, mediante reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno. Pueden prepararse isotiazolo[5,4-b]piridin-3-onas de fórmula II, por ejemplo, a partir de ácidos 2-mercaptocotínicos de fórmula VI, que pueden obtenerse a partir de los ácidos 2-cloronicotínicos respectivos con tiourea, por ejemplo, o sus amidas de ácido de fórmula VII según procedimientos descritos en la bibliografía.



Los grupos R1, R2 y R3 en los compuestos de fórmulas VI y VII se definen como en los compuestos de fórmula I, y pueden estar presentes grupos funcionales adicionales en forma protegida o en forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos presentes en el compuesto final de fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VI pueden hacerse reaccionar con difenilfosforilazida en piridina en presencia de una amina terciaria como trietilamina a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C para dar compuestos de fórmula II, según el procedimiento descrito por Chiyoda, T. et al., Synlett 2000: 1427-1428. Los compuestos de fórmula VII, que pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula VI, pueden ciclarse oxidativamente dando compuestos de fórmula II mediante tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperaturas de aproximadamente 100 °C, según el procedimiento descrito por Wright, S. W. et al., Org. Prep. Proced. Int. 1993, 25: 247-249, y Furkas, S. D. et al., Bioorg. Med. Chem. 2011, 19: 3678-3689.

Los compuestos de partida y productos intermedios que se producen en la síntesis de los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos de fórmulas II, III, IV, V, VI y VII, en las que los grupos R1, R2, R3, R10 y R11 se definen como antes, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales, y su uso como productos intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realizaciones y definiciones de números y grupos dadas anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula I se aplican correspondientemente a dichos productos intermedios y compuestos de partida.

Los compuestos de fórmula I inhiben transglutaminasas, especialmente la transglutaminasa 2 (TGM2), como puede mostrarse en la prueba farmacológica descrita más adelante y en otras pruebas farmacológicas que son conocidas para un experto en la técnica, que incluyen modelos animales en los que el efecto de los compuestos puede determinarse *ex vivo* o *in vivo*. Por tanto, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son compuestos activos farmacéuticos valiosos. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente activas pueden usarse en particular, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades de las articulaciones, enfermedades de las articulaciones degenerativas, osteoartritis, enfermedades de los discos intervertebrales degenerativas, enfermedades de los discos degenerativas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia cerebelosa, cáncer, glioblastomas, melanomas malignos, carcinomas ductales pancreáticos, adenocarcinomas, celiaquía, fibrosis o cirrosis hepática. Debe entenderse que el tratamiento de enfermedades significa tanto la terapia de cambios patológicos existentes o insuficiencias del organismo o de síntomas existentes con el objetivo de remedio, alivio o cura, como la profilaxis o prevención de cambios patológicos o insuficiencias del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a los mismos y están en necesidad de una profilaxis o prevención tal, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. El tratamiento de enfermedades puede producirse tanto en casos agudos como en casos crónicos. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden en general usarse en trastornos en los que una inhibición de transglutaminasas, en particular TGM2, está prevista por el médico para mejorar la afección del paciente, donde los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden emplearse en casos en los que solo está prevista una cierta inhibición parcial de la actividad de transglutaminasa, por ejemplo por el uso de una baja dosificación.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden, por lo tanto, usarse en animales, en particular en mamíferos y específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o medicamento solo, en mezclas con otro, o en forma de composiciones farmacéuticas. También son un objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un producto farmacéutico. También son un objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas y medicamentos que

comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo, en una dosis eficaz para el uso deseado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no peligrosos, y opcionalmente uno o varios de otros compuestos activos farmacéuticos. También son un objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, que incluyen el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo enfermedades de las articulaciones degenerativas, enfermedades de los discos intervertebrales degenerativas, osteoartritis, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, celiaquía, fibrosis o cirrosis hepática, en las que el tratamiento de enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, o para su uso como inhibidor de transglutaminasas, en particular TGM2. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, que incluye el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo enfermedades de las articulaciones degenerativas, enfermedades de los discos intervertebrales degenerativas, osteoartritis, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, celiaquía, fibrosis o cirrosis hepática, en las que el tratamiento de enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, o un medicamento para la inhibición de transglutaminasas, en particular TGM2. Los compuestos de fórmula I pueden usarse para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, que incluye el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo enfermedades de las articulaciones degenerativas, enfermedades de los discos intervertebrales degenerativas, osteoartritis, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, celiaquía, fibrosis o cirrosis hepática, en las que el tratamiento de enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, y un método de inhibición de transglutaminasas, en particular TGM2, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un ser humano o un animal que está en necesidad del mismo. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden, pueden administrarse por vía enteral, por ejemplo por administración oral o rectal, por vía parenteral, por ejemplo por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intrarticular, o infusión, o por otro tipo de administración tal como administración tópica, percutánea, transcutánea o inhalativa, dependiendo la forma preferida de administración de los datos del caso específico. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden usarse en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos según la invención normalmente contienen de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 90 por ciento en peso de un compuesto o compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una cantidad de principio activo de fórmula I y/o su sal farmacéuticamente aceptable que en general es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g, en particular de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, por unidad de dosis. Dependiendo del tipo de composición farmacéutica y otros datos del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos puede llevarse a cabo de un modo en sí conocido y familiar para el experto en la técnica. Para esto, los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se mezclan juntas con uno o más vehículos y/o excipientes sólidos o líquidos, si se desea también en combinación con uno o varios de otros compuestos activos farmacéuticos, y se llevan a una forma adecuada para dosificación y administración, que puede entonces usarse en medicina o veterinaria.

Como vehículos, que también puede ser considerados como diluyentes o disolventes o agentes de carga, y excipientes pueden usarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionan de una manera no deseada con los compuestos de fórmula I. Como ejemplos de tipos de excipientes, o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden mencionarse lubricantes, conservantes, formadores de gel, espesantes, estabilizadores, disgregantes, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, agentes antiespumantes, sales, sustancias tampón, colorantes, aromatizantes y antioxidantes. Ejemplos de vehículos y excipientes son agua, solución salina fisiológica, aceites vegetales tales como aceite de girasol, aceites animales tales como aceite de hígado de pescado, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerol, polioles, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, celulosa, hidratos de carbono tales como glucosa, lactosa o almidón como almidón de maíz, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, cloruro sódico, ácido esteárico y sus sales tales como estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina, o mezclas de los mismos, por ejemplo, mezclas de agua o solución salina con uno o más disolventes orgánicos tales como mezclas de agua con alcoholes.

Para uso oral y rectal, pueden usarse formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones, que incluyen disoluciones aceitosas, alcohólicas o acuosas, o gotas, además de suspensiones o emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo mediante inyección o infusión, pueden usarse formas farmacéuticas tales como disoluciones, por ejemplo disoluciones acuosas. Para uso tópico, pueden usarse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, esprays, espumas, aerosoles, disoluciones o polvos. Formulaciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, aerosoles y esprays pueden comprender disoluciones, suspensiones o emulsiones del principio activo en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o



agua, o una mezcla de tales disolventes. La formulación también puede comprender otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores, y un gas propulsor.

5 Como es usual, la dosificación de los compuestos de fórmula I y la frecuencia de administración dependen de las circunstancias del caso específico y se ajusta por el médico según las reglas y procedimientos usuales. Depende, por ejemplo, del compuesto de fórmula I administrado y su potencia y duración de la acción, de la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y la sensibilidad individual del ser humano o animal que va a tratarse, de si el tratamiento es agudo o crónico o profiláctico, o de si se administran compuestos activos farmacéuticos adicionales, además de un compuesto de fórmula I. Normalmente, en el caso de administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, es suficiente una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria puede administrarse en forma de una dosis única o dividida en varios dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede llevarse a cabo continuamente, por ejemplo por inyección o infusión continua. Dependiendo del comportamiento individual en un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de las dosificaciones indicadas.

15 Además de como un compuesto activo farmacéutico en medicina y veterinaria, los compuestos de fórmula I también pueden emplearse como ayuda en investigaciones bioquímicas o como herramienta científica o para fines de diagnóstico, por ejemplo en diagnósticos *in vitro* de muestras biológicas, si está prevista una inhibición de transglutaminasas. Los compuestos de fórmula I y sus sales también pueden usarse como productos intermedios para la preparación de sustancias activas farmacéuticas adicionales.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

25 Cuando los compuestos de ejemplo que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) preparativa en material de columna de fase inversa (RP) y, como es usual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron en parte en forma de sus sales de adición de ácido con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del procesamiento tales como condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres y fórmulas estructurales de los compuestos de ejemplo no se especifica tal contenido de ácido trifluoroacético.

30 Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (EM) y tiempos de retención de HPLC (Rt; en min) que se obtuvieron por caracterización de HPLC/EM analítica (CL/EM), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). En la caracterización de EM, en general se da el número másico (m/z) del pico del ión molecular [M], por ejemplo [M<sup>+</sup>], o de un ión relacionado tal como el ión [M+1], por ejemplo [(M+1)<sup>+</sup>], es decir, el ión molecular protonado [(M+H)<sup>+</sup>] ([MH<sup>+</sup>]), o el ión [M-1], por ejemplo [(M-1)<sup>+</sup>], es decir, el ión molecular desprotonado [(M-H)<sup>+</sup>], que se formó dependiendo del método de ionización usado. Los datos de los métodos de CL/EM usados son los siguientes. "ACN" significa acetonitrilo, "TFA" significa ácido trifluoroacético y "FA" significa ácido fórmico. A menos que se especifique lo contrario, el método de ionización de EM fue ionización por electropulverización ES+.

Método A de CL/EM: Columna: YMC Jsphere, 33 x 2 mm, 4 μm; eluyente A: agua + 0,05 % de TFA; eluyente B: ACN + 0,05 % de TFA; gradiente: 95 % de A : 5 % de B (0 min) a 5 % de A : 95 % de B (2,5 min) a 95 % de A : 5 % de B (3,2 min)

40 Método B de CL/EM: Columna: YMC Jsphere, 33 x 2 mm, 4 μm; eluyente A: agua + 0,1 % de FA; eluyente B: ACN + 0,08 % de FA; gradiente: 95 % de A : 5 % de B (0 min) a 5 % de A : 95 % de B (2,5 min)

Método C de CL/EM: Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm; eluyente A: agua + 0,05 % de TFA; eluyente B: ACN + 0,05 % de TFA; gradiente: 95 % de A : 5 % de B (0 min) a 95 % de A : 5 % de B (0,3 min) a 5 % de A : 95 % de B (3,5 min) a 5 % de A : 95 % de B (4 min)

45 Método D de CL/EM: Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm; flujo: 1,3 ml/min; eluyente A: agua + 0,1 % de FA; eluyente B: ACN + 0,1 % de FA; gradiente: 97 % de A : 3 % de B (0 min) a 40 % de A : 60 % de B (3,5 min) a 2 % de A : 98 % de B (4 min) a 2 % de A : 98 % de B (5 min) a 97 % de A : 3 % de B (5,2 min) a 97 % de A : 3 % de B (6,5 min)

50 Método E de CL/EM: Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; flujo: 2,4 ml/min; eluyente A: agua + 0,05 % de TFA; eluyente B: ACN + 0,05 % de TFA; gradiente: 98 % de A : 2 % de B (0,2 min) a 2 % de A : 98 % de B (2,4 min) a 2 % de A : 98 % de B (3,2 min) a 98 % de A : 2 % de B (3,3 min) a 98 % de A : 2 % de B (4 min)

55 Método F de CL/EM: Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; flujo: 2,0 ml/min; eluyente A: agua + 0,05 % de TFA; eluyente B: ACN + 0,05 % de TFA; gradiente: 98 % de A : 2 % de B (0,2 min) a 2 % de A : 98 % de B (2,4 min) a 2 % de A : 98 % de B (3,2 min) a 98 % de A : 2 % de B (3,3 min) a 98 % de A : 2 % de B (4 min)

Método G de CL/EM: Columna: Waters UPLC BEH XBridge C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; eluyente A: agua + 0,1 % de FA; eluyente B: ACN + 0,08 % de FA; gradiente: 95 % de A : 5 % de B (0 min) a 5 % de A : 95 % de B (1,1 min) a 5 % de A : 95 % de B (1,7 min) a 95 % de A : 5 % de B (1,8 min) a 95 % de A : 5 % de B (2 min)

5 Método H de CL/EM: Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; eluyente A: agua + 0,1 % de FA; eluyente B: ACN + 0,08 % de FA; gradiente: 97 % de A : 3 % de B (0 min) a 2 % de A : 98 % de B (18 min) a 2 % de A : 98 % de B (19 min) a 97 % de A : 3 % de B (19,5 min) a 97 % de A : 3 % de B (20 min)

10 Método K de CL/EM: Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; temperatura 55 °C; eluyente A: agua + 0,1 % de FA; eluyente B: ACN + 0,08 % de FA; gradiente: 95 % de A : 5 % de B (0 min) a 5 % de A : 95 % de B (1,1 min) a 5 % de A : 95 % de B (1,7 min) a 95 % de A : 5 % de B (1,8 min) a 95 % de A : 5 % de B (2 min)

Método L de CL/EM: Columna: YMC Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; eluyente A: agua + 0,05 % de TFA; eluyente B: metanol + 0,05 % de TFA; gradiente: 98 % de A : 2 % de B (1 min) a 5 % de A : 95 % de B (5,0 min) a 5 % de A : 95 % de B (6,25 min)

Ejemplos de síntesis a modo de ejemplo

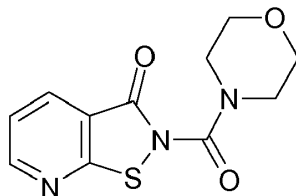
15 A) 2-(Morfolin-4-carbonil)-7-oxi-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona

a) Isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona



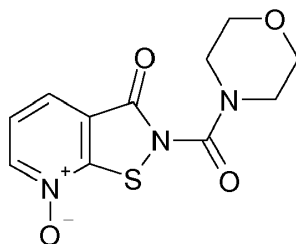
20 A una disolución de difenilfosforilazida (39,41 g, 0,139 moles) en piridina (160 ml) y trietilamina (19 ml) se añadió ácido 2-mercaptocotínico (21,57 g, 0,139 moles) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. Se añadió etanol (15 ml) a 30 °C al producto en bruto. La filtración a temperatura ambiente proporcionó un sólido amarillo que se lavó con etanol (15 ml) y se secó a vacío (10 mbar). Se obtuvieron 17,04 g (89 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

b) 2-(Morfolin-4-carbonil)-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona



25 A una suspensión de isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona (5,0 g, 32,86 mmoles) en acetonitrilo (180 ml) se añadió gota a gota trietilamina (14 ml, 99 mmoles) y después cloruro de 4-morfolin-carbonilo (3,8 ml, 32,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al aceite en bruto se añadió agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía líquida de alta resolución (gel de sílice RP, acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético) y la liofilización de las fracciones de producto proporcionaron 5,0 g (57 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

30 c) 2-(Morfolin-4-carbonil)-7-oxi-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona

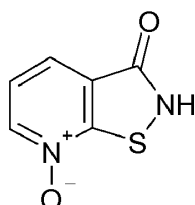


35 A una suspensión de 2-(morfolin-4-carbonil)-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona (12,00 g, 45,22 mmoles) en una mezcla de metanol y agua (600 ml, 1:1) se añadió peroxomonosulfato de potasio (Oxone®, 41,71 g, 67,85 mmoles) en

porciones. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (250 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía líquida de alta resolución (gel de sílice RP, acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético) y la liofilización de las fracciones de producto proporcionaron 8,0 g (63 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

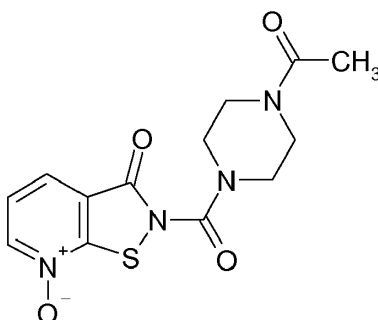
B) 2-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-7-oxi-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona

a) 7-Oxi-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona



A una disolución de 2-(morfolin-4-carbonil)-7-oxi-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona (1,07 g, 3,80 mmoles) en acetonitrilo se añadió gota a gota hidróxido sódico acuoso 2 N (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró a vacío a un volumen de aproximadamente 5 ml. La neutralización con ácido clorhídrico acuoso 2 N y la filtración proporcionó el producto en bruto que se secó a 45 °C a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía líquida de alta resolución (gel de sílice RP, acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético) y la liofilización de las fracciones de producto proporcionaron 412 mg (64 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

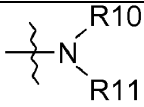
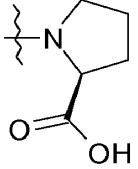
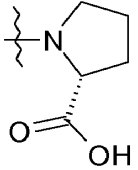
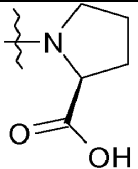
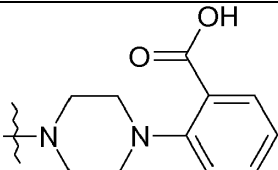
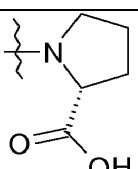
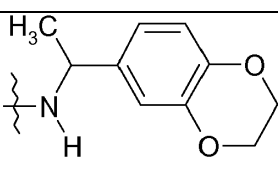
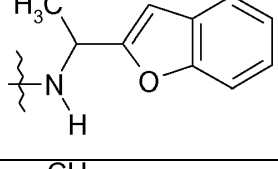
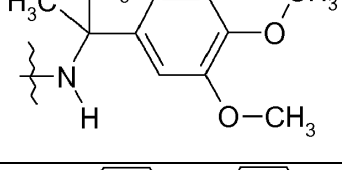
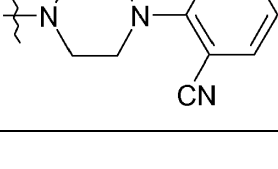
b) 2-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-7-oxi-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona



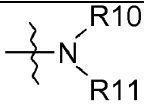
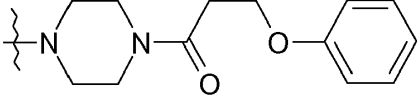
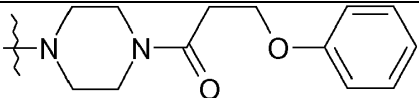
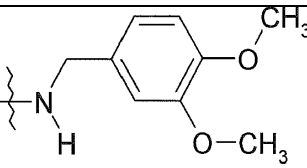
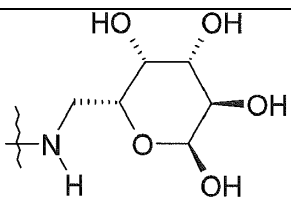
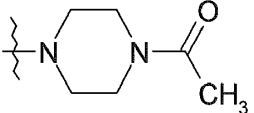
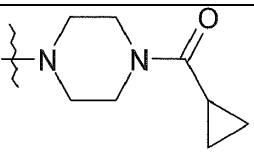
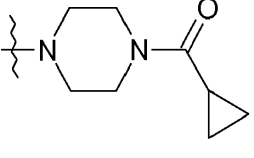
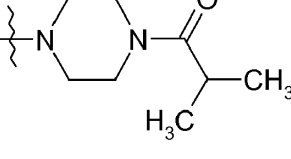
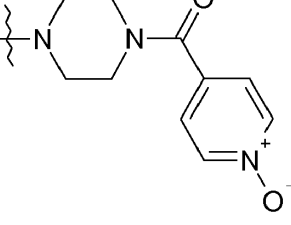
A una disolución de 1-acetilpiperazina (46 mg, 0,36 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se añadió gota a gota N-metilmorfolina (217 mg, 2,14 mmoles) y después una disolución al 20 % de fosgeno en tolueno comercialmente disponible (140 mg, 28 mg (0,28 mmoles) de fosgeno) a temperatura ambiente. Se añadió 7-oxi-isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona (60 mg, 0,36 mmoles) y la agitación continuó durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (gel de sílice RP, acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético) dando 47 mg (41 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

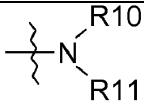
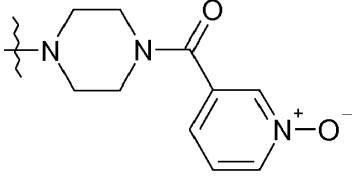
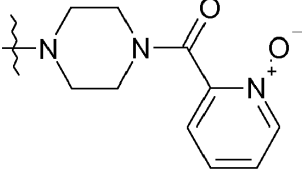
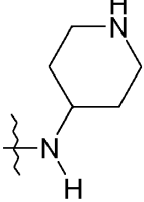
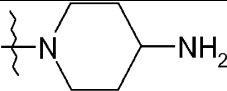
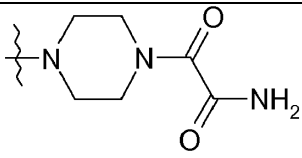
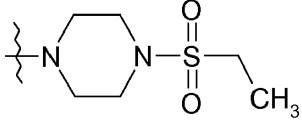
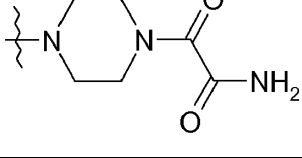
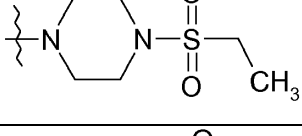
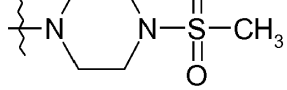
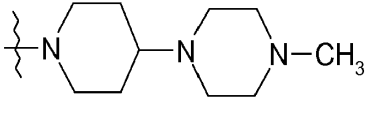
En analogía a los procedimientos descritos anteriormente en los ejemplos de síntesis a modo de ejemplo, se prepararon los compuestos de ejemplo de fórmula le enumerados en la Tabla 1. En la Tabla 1, "Ej. N.º" significa el número del compuesto de ejemplo; "CL/EM" significa el método de CL/EM descrito anteriormente que se usó en la caracterización por HPLC y EM del compuesto de ejemplo; "EM" significa el número másico (en uma) del pico del ión molecular protonado, es decir, el ión M+1, observado en el espectro de masas, a menos que se especifique lo contrario; "Rt" significa el tiempo de retención de HPLC (en minutos). En las fórmulas de los grupos -N(R10)-R11 en la Tabla 1 la línea cruzada con el símbolo  $\sim$  representa el enlace libre mediante el que el grupo -N(R10)-R11 se une al átomo de carbono del grupo C=O que está unido al átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo de isotiazol representado en la fórmula le. Es decir, en la fórmula de la molécula completa el punto final terminal de la línea cruzada con dicho símbolo termina en el átomo de carbono del grupo C=O que está unido al átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo de isotiazol en la fórmula le. Si el grupo X en los compuestos de ejemplo en la Tabla 1 es "N", el grupo X en la fórmula le es =N-, es decir, el compuesto es un compuesto de fórmula le-1, y si el grupo X en los compuestos de ejemplo en la Tabla 1 es "N(O)", el grupo X en la fórmula le es =N(O)-, es decir, el compuesto es un compuesto de fórmula le-2.

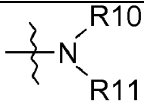
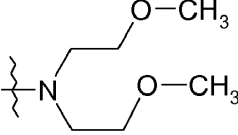
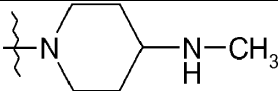
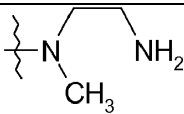
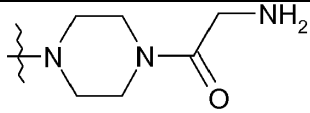
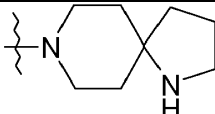
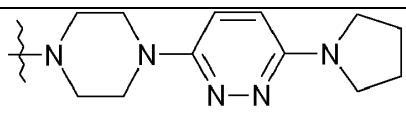
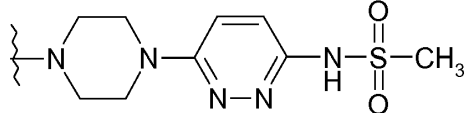
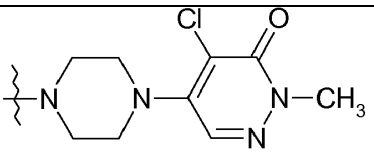
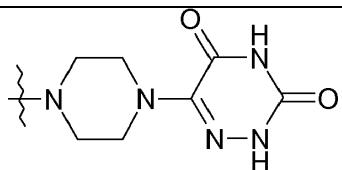
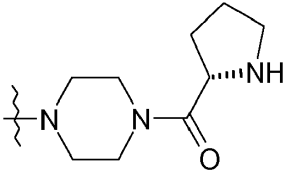


Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
					
11	N		E	294,09	1,11
12	N		D	294,03	2,88
13	N(O)		E	310,09	0,93
14	N		E	385,14	1,21
15	N(O)		D	309,96	2,29
16	N(O)		E	374,07	1,36
17	N(O)		E	356,06	1,49
18	N(O)		E	390,1	1,36
19	N		E	366,07	1,50

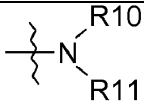
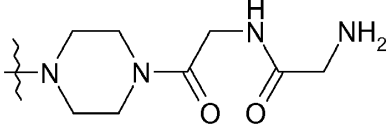
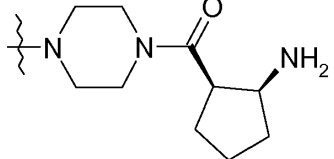
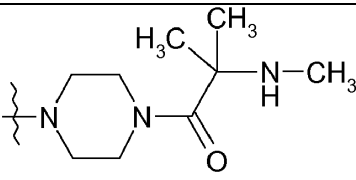
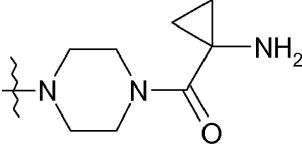
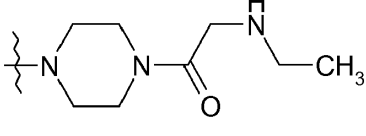
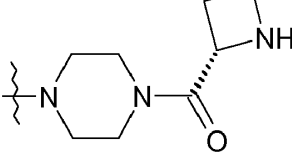
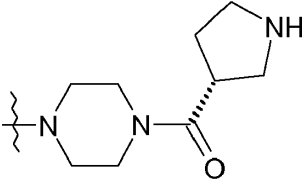
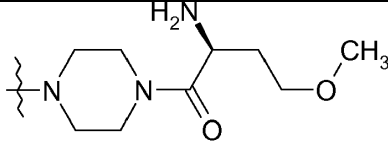
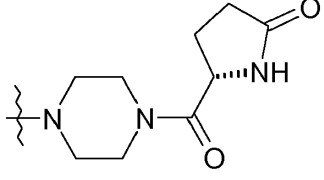
ES 2 613 826 T3

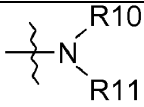
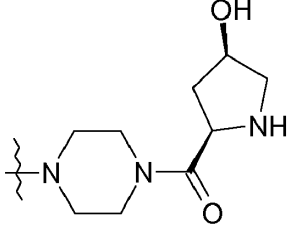
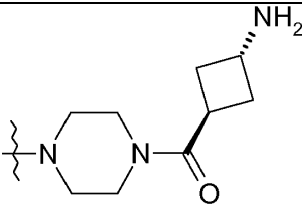
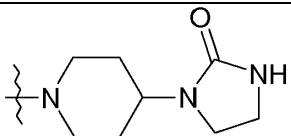
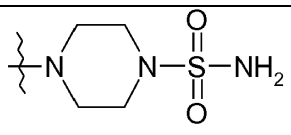
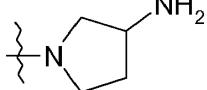
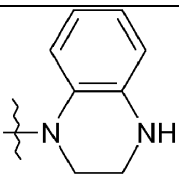
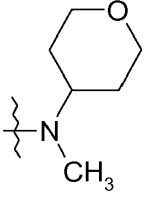
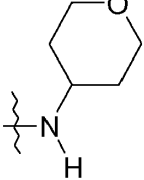
Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
	X				
20	N		F	413,15	1,53
21	N(O)		G	429,21	1,03
24	N(O)		H	362,15	6,61
25	N(O)		D	374,18	1,46
26	N		D	307,12	2,69
27	N		D	333,17	3,12
28	N(O)		K	349,18	0,89
29	N(O)		D	351,24	2,58
30	N		K	386,19	0,88

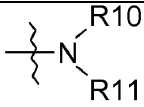
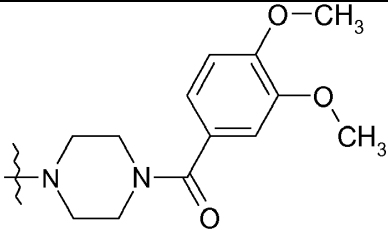
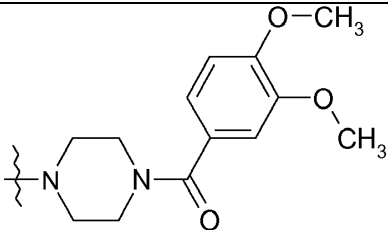
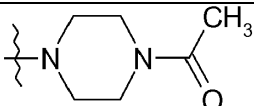
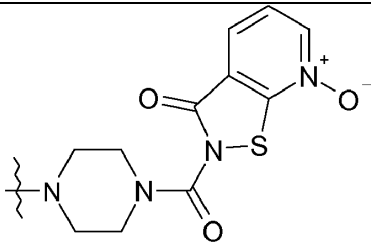

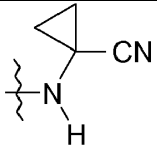
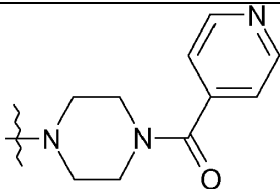
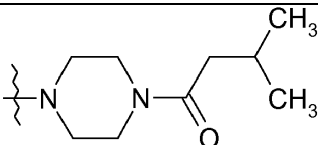
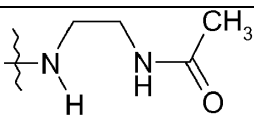
Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
					
31	N		K	386,20	0,90
32	N		K	386,14	0,91
33	N(O)		K	295,22	0,27
34	N(O)		D	295,16	1,07
35	N		K	336,19	0,88
36	N		K	357,16	1,07
37	N(O)		K	351,99	0,67
38	N(O)		D	373,2	2,60
39	N(O)		D	359,1	2,37
40	N(O)		D	378,27	1,46

Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
					
41	N(O)		K	328,15	0,94
42	N(O)		D	309,13	1,41
43	N(O)		D	269,16	1,02
44	N(O)		K	338,18	0,27
45	N(O)		K	335,19	0,35
46	N(O)		D	428,25	2,11
47	N(O)		K	452,14	0,80
48	N(O)		K	423,13	0,89
49	N(O)		K	390,24 (3)	0,75
50	N(O)		D	378,21	1,54

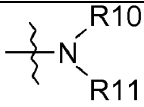
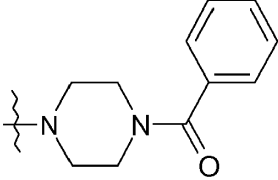
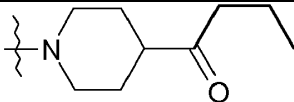
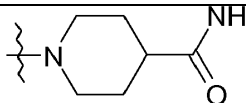
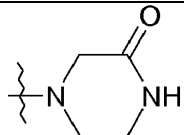
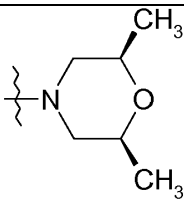
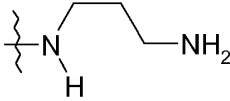
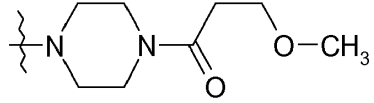
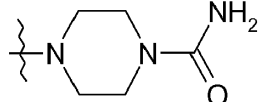
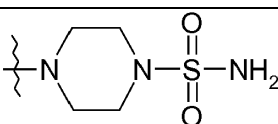
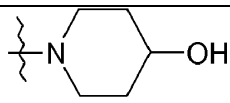
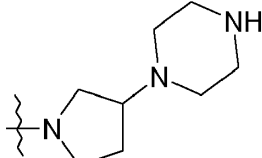


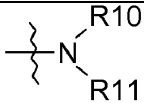
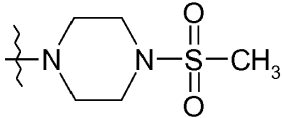
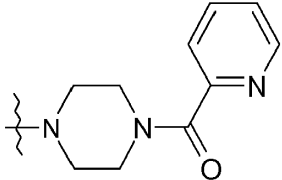
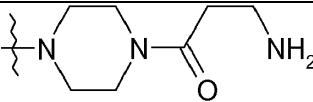
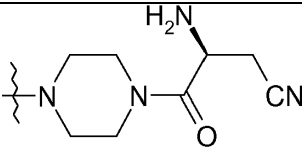
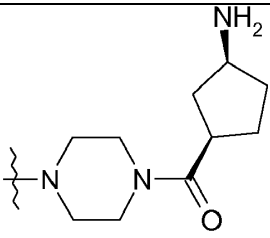
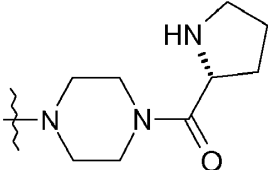
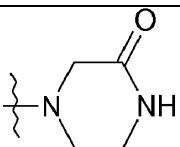
Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
					
51	N(O)		D	395,17	1,34
52	N(O)		K	392,18	0,66
53	N(O)		K	281,07	0,20
54	N(O)		K	364,1	0,52
55	N(O)		K	366,07	0,60
56	N(O)		K	364,1	0,41
57	N(O)		K	378,14	0,34
58	N(O)		K	396,12	0,60
59	N(O)		K	392,07	0,68

Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
					
60	N(O)		K	394,1	0,39
61	N(O)		K	378,09	0,48
62	N(O)		K	364,12	0,77
63	N(O)		K	358,15 (3)	0,69
64	N(O)		D	281,06	0,80
65	N(O)		K	329,09	0,97
66	N(O)		K	310,1	0,84
67	N(O)		K	296,1	0,89

Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
					
68	N		F	429,15	1,38
69	N(O)		L	445,13	2,77
70	N(O)		K	323,18	0,74
71	N(O)		K	475,2	0,85
72	N(O)		D	281,06	0,82
73	N(O)		D	277,03	2,31
74	N(O)		D	386,14	1,94
75	N(O)		K	365,14	0,96
76	N(O)		K	297,13	0,66

ES 2 613 826 T3

Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
77	N(O)		K	385,27	0,93
78	N(O)		K	350,17	1,08
79	N(O)		K	323,15	0,49
80	N(O)		K	295,09	0,61
81	N(O)		K	310,17	0,89
82	N(O)		D	269,16	1,29
83	N(O)		K	367,06	0,66
84	N(O)		K	324,1	0,45
85	N		K	344,1	0,95
86	N(O)		K	296,1	0,67
87	N(O)		K	350,2	0,40

Ej. N.º	X		CL/EM	EM (M+1)	Rt [min]
					
88	N		K	343,17	1,02
89	N(O)		K	386,22	0,86
90	N(O)		K		
91	N(O)		K	377,15	0,42
92	N(O)		K	392,14	0,59
93	N(O)		K	378,17	0,40
94	N		K	279,29	0,87
(1) M+H+CH3CN (2) M+Na (3) M-1 (método de ionización ES-)					

## Ejemplos farmacológicos

## A) Método de ensayo para la cuantificación de la actividad inhibitoria de la transglutaminasa TGM2

Se determinó la actividad de los compuestos para la inhibición de TGM2 con TGM2 humana recombinante (Zedira GmbH, Darmstadt, Alemania, Producto N.º T002) y el compuesto peptídico H-Abz-APE(CAD-DNP)QEA-OH como sustrato (Zedira GmbH, Darmstadt, Alemania, Producto N.º A102; CAD-DNP es N<sup>ω</sup>-2,4-dinitrofenil-cadaverina, es decir, el grupo ácido carboxílico en la cadena lateral del resto glutamilo respectivo está amidado con el grupo amino primario de N-(2,4-dinitrofenil)pentano-1,5-diamina; véase también K. Oertel et al., Anal. Biochem. 2007, 367: 152-158). Para este fin, se añadieron 2 µl de una disolución de diferentes concentraciones del compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo a 28 µl de tampón (TRIS 50 mM, NaCl 100 mM, CaCl<sub>2</sub> 10 mM, pH 7,5) y 10 µl de una disolución de TGM2 para dar una concentración de prueba de TGM2 de 25 µg/ml, y la mezcla se incubó durante 15 minutos a

5 temperatura ambiente en una placa de microtitulación de 96 semi-pocillos. La reacción enzimática comenzó mediante la adición de 10  $\mu$ l de disolución de sustrato que contenía H-Abz-APE(CAD-DNP)QEA-OH y clorhidrato de éster metílico de glicina en tampón dando concentraciones de prueba de H-Abz-APE(CAD-DNP)QEA-OH de 50  $\mu$ M y de clorhidrato de éster metílico de glicina de 5 mM. El transcurso de tiempo de la reacción se monitorizó con excitación a 318 nm y medición a la longitud de onda de emisión 418 nm en un lector de placas de microtitulación (SpectraMax M5, Molecular Devices) durante 15 minutos. Las tasas se calcularon a partir de la parte lineal de la curva (generalmente entre 5 y 10 minutos). Se calcularon valores de  $CI_{50}$  a partir de las medias (duplicados) de una serie de dilución del compuesto, usando el software Softmax Pro (Versión 4.8, Molecular Devices). Los resultados (valores de  $CI_{50}$  en micromol/litro) obtenidos con los compuestos de la invención se dan en la Tabla 2.

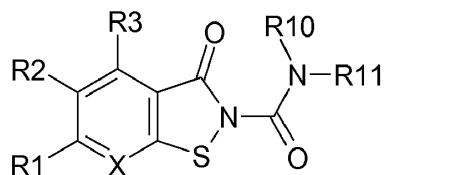
10

Tabla 2. Valores de  $CI_{50}$  para la inhibición de TGM2

Ejemplo número	$CI_{50}$ [ $\mu$ mol/l]		Ejemplo número	$CI_{50}$ [ $\mu$ mol/l]
5	0,27		50	2,3
6	1,1		53	1,7
8	18		55	2,0
10	12		59	1,0
16	26		62	3,1
20	0,11		63	2,6
21	0,014		68	0,065
24	0,37		69	0,054
26	0,34		70	0,062
27	0,42		72	1,2
			74	0,13
			78	0,12
28	0,045		80	0,15
29	0,062		81	2,9
36	0,43		83	0,75
38	0,061		84	1,7
40	0,34		85	0,20
42	0,24		86	2,1
44	0,12		88	0,25
45	4,3		89	0,072
46	0,14			

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en la que

X está seleccionado de la serie que consiste en =N- y =N(O)-;

R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, nitro, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, R4-N(R5)-C(O)- y R6-N(R7)-S(O)<sub>2</sub>;

10 R4 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo, fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, Het1 y Het1-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que Het1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R8 idénticos o diferentes;

R5, R6 y R7 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

15 R8 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano;

R10 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, con la condición de que R10 pueda solo ser hidrógeno si X es =N(O)-;

20 R11 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R12 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R13 idénticos o diferentes, y Het2 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R14 idénticos o diferentes y en el que Het2 está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

25 o los grupos R10 y R11, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un heterociclo de 4 miembros a 12 miembros, monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que lleva R10 y R11, comprende 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes, y que está opcionalmente sustituido en átomos de nitrógeno del anillo adicionales con uno o más sustituyentes R40 idénticos o diferentes;

30 R12 está seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en el que fenilo y Het3 independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R19 idénticos o diferentes;

R13 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y ciano;

35 R14 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-;

R15, R16 y R18 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R17 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

40 R19 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, ciano, R20-O-C(O)- y R21-N(R22)-C(O)-;

R20, R21 y R22 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R30 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Het2, hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R31-N(R32)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, R33-O-C(O)- y R34-N(R35)-C(O)-, en el que Het2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes;

5 R31, R32, R33, R34 y R35 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R36 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo;

10 R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R42 idénticos o diferentes, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R43 idénticos o diferentes, Het1 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R44 idénticos o diferentes, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes, Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, R49-N(R50)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>- y R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>;

R41 está seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R60-N(R61)-, R62-O-C(O)- y R63-N(R64)-C(O)-;

R42 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo y R65-N(R66)-;

20 R43 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, ciano, R67-O-C(O)- y R68-N(R69)-C(O)-;

R44 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R70-N(R71)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R72)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R73)- y Het4, en el que Het4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R74 idénticos o diferentes;

25 R45 está seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano, hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, oxo, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-;

R46 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo y R79-N(R80)-;

R47 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y R81-N(R82)-C(O)-;

30 R48 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

R49 y R51 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R50 y R52 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

35 R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R76, R78, R79, R80, R81, R82, R83 y R84 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R74 está seleccionado de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

40 R75 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilo y fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R77 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R83-N(R84)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

Het1 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

45 Het2 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Het3 es un heterociclo monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;



Het4 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende un átomo de nitrógeno del anillo mediante el que se une Het4, y 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

5 en el que todos los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxí y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, a menos que se especifique lo contrario;

10 en el que todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo cicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); en el que todos los grupos alquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo alquilo o grupos alquilo que son parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea dietilamida del ácido 3-oxo-3H-isotiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxílico.

15 2. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que X es =N(O)-.

20 3. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y R4-N(R5)-C(O)-.

4. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciano.

25 5. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R10 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

30 6. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

X es =N(O)-;

R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciano;

35 R10 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

7. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que

40 X está seleccionado de la serie que consiste en =N- y =N(O)-;

R1, R2 y R3 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y R4-N(R5)-C(O)-;

R4 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

45 R5 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R10 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, con la condición de que R10 pueda solo ser hidrógeno si X es =N(O)-;

50 R11 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R12 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o

- más sustituyentes R13 idénticos o diferentes, y Het2 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R14 idénticos o diferentes y en el que Het2 está unido mediante un átomo de carbono del anillo;
- o los grupos R10 y R11, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un heterociclo de 4 miembros a 10 miembros, monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado que, además del átomo de nitrógeno que lleva R10 y R11, comprende 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R30 idénticos o diferentes, y que está opcionalmente sustituido en átomos de nitrógeno del anillo adicionales con uno o más sustituyentes R40 idénticos o diferentes;
- R12 está seleccionado de la serie que consiste en fenilo, Het3, hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R15-N(R16)- y R17-C(O)-N(R18)-, en el que fenilo y Het3 independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R19 idénticos o diferentes:
- R13 está seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y ciano;
- R14 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-;
- R15, R16 y R18 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R17 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- R19 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-;
- R30 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Het2, hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R31-N(R32)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, R33-O-C(O)- y R34-N(R35)-C(O)-, en el que Het2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes;
- R31, R32, R33, R34 y R35 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R36 está seleccionado de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo;
- R40 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R42 idénticos o diferentes, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R43 idénticos o diferentes, Het1 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R44 idénticos o diferentes, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R45 idénticos o diferentes, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R46 idénticos o diferentes, fenil-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R47 idénticos o diferentes, Het3-C(O)- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y en el que Het3 está unido mediante un átomo de carbono del anillo, R49-N(R50)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>- y R51-N(R52)-S(O)<sub>2</sub>-;
- R41 está seleccionado de la serie que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, R60-N(R61)-, R62-O-C(O)- y R63-N(R64)-C(O)-;
- R42 está seleccionado de la serie que consiste en R65-N(R66)-;
- R43 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, ciano, R67-O-C(O)- y R68-N(R69)-C(O)-;
- R44 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R73)- y Het4, en el que Het4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R74 idénticos o diferentes;
- R45 está seleccionado de la serie que consiste en ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, fenil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, oxo, R75-N(R76)- y R77-C(O)-N(R78)-;
- R46 está seleccionado de la serie que consiste en R79-N(R80)-;
- R47 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y R81-N(R82)-C(O)-;
- R48 está seleccionado de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo;

R49 y R51 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R50 y R52 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R73, R76, R78, R79, R80, R81, R82, R83 y R84 están seleccionados independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R74 está seleccionado de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R75 está seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

10 R77 está seleccionado de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R83-N(R84)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Het1 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido mediante un átomo de carbono del anillo;

15 Het2 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Het3 es un heterociclo monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

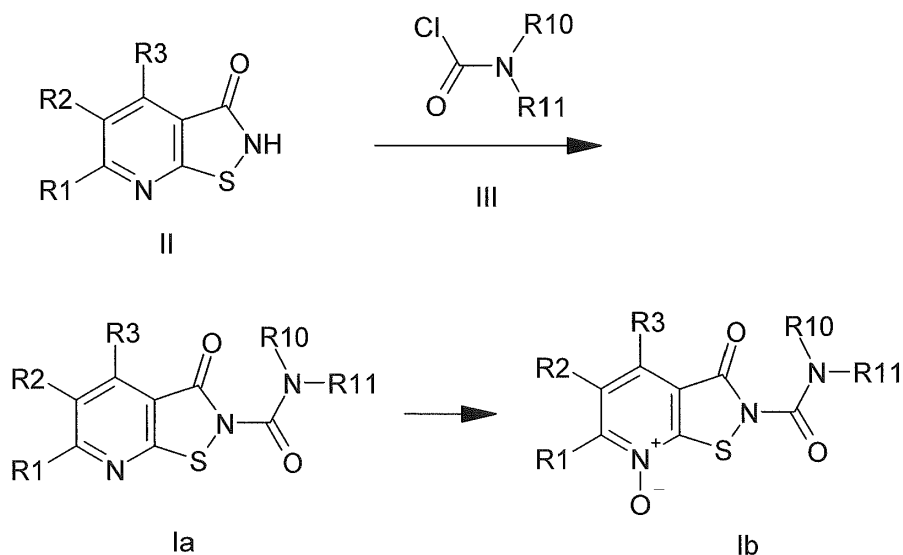
20 Het4 es un heterociclo monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, saturado que comprende un átomo de nitrógeno del anillo mediante el que se une Het4, y 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en el que todos los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, a menos que se especifique lo contrario;

25 en el que todos los grupos cicloalquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo cicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

en el que todos los grupos alquilo, independientemente de cualquier otro sustituyente que pueda estar presente en un grupo alquilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

30 8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I en la que X es =N- (fórmula Ia) y, para la preparación de un compuesto de fórmula I en la que X es =N(O)- (fórmula Ib), oxidar este compuesto, en el que los grupos R1, R2, R3, R10 y R11 en los compuestos de fórmulas II y III se definen como en los compuestos de fórmula I.



35

9. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como un producto farmacéutico.
- 5 10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como un inhibidor de transglutaminasas o en el tratamiento de enfermedades de las articulaciones degenerativas, enfermedades de los discos intervertebrales degenerativas, osteoartritis, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, celiaquía, fibrosis o cirrosis hepática.