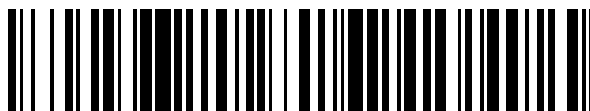


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 293**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2013 PCT/EP2013/070600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14053581**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2013 E 13776992 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2903990**

54 Título: **Derivados de oxazolina terapéuticamente activos**

30 Prioridad:

**03.10.2012 GB 201217704**

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

**26.10.2017**

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SPRL (50.0%)  
60, Allée de la Recherche  
1070 Brussels, BE y  
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, K.U.  
LEUVEN R&D (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KULISA, CLAIRE LOUISE;  
BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;  
FORD, DANIEL JAMES;  
FRANKLIN, RICHARD JEREMY;  
REUBERSON, JAMES THOMAS y  
GHAWALKAR, ANANT RAMRAO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 639 293 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

Derivados de oxazolina terapéuticamente activos

La presente invención se refiere a una clase de derivados de oxazolina, y a su uso en terapia. Estos compuestos son de beneficio como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes adversos, en el tratamiento de enfermedades virales, y en el manejo de rechazo de trasplantes de órganos y células.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. De este modo, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

El documento de Patente WO 2010/103130 describe una familia de derivados de oxazolo[5,4-*d*]pirimidina, tiazolo[5,4-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina y purina, que son activos en un intervalo de ensayos, incluyendo el ensayo de reacción linfocitaria mixta (MLR), y pone de manifiesto que son efectivos para el tratamiento de trastornos inmunes y autoinmunes, y rechazo de trasplantes de órganos y células. El documento de Patente WO 2011/147753 describe la misma familia de compuestos que tienen una actividad antiviral significativa. Además, el documento de Patente WO 2012/035423 describe la misma familia de compuestos que tienen una actividad anticancerígena significativa.

La solicitud de Patente Internacional pendiente PCT/GB2012/051992, publicada el 21 de Febrero de 2013 como el documento de Patente WO 2013/024291, describe una familia de derivados de tieno[2,3-*d*]pirimidina y isotiazolo[5,4-*d*]pirimidina sustituidos con diaminas monocíclicas o bicíclicas que se ha puesto de manifiesto que son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos adversos, en el tratamiento de enfermedades virales, y en el manejo del rechazo de trasplante de órganos y células.

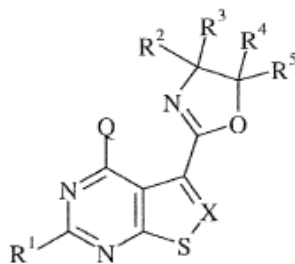
El documento de Patente WO 2006/103555 describe derivados de tieno[2,3-*d*]pirimidina que se ha puesto de manifiesto que son inhibidores de agregaciones plaquetarias capaces de tratar la trombosis dependiente de plaquetas o una afección relacionada.

El documento de Patente WO 2011/029054 describe derivados de tieno[2,3-*d*]pirimidina entre otros que se ha puesto de manifiesto que son efectivos en el tratamiento de la leucemia y capaces de inhibir la unión de una o más proteínas de fusión MLL a menin y/o MLL de tipo nativo a menin.

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, describe o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de oxazolina como los proporcionados en la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son activos como inhibidores cuando se someten al ensayo de reacción linfocitaria mixta (MLR). El ensayo de MLR es predictivo de inmunosupresión o inmunomodulación. Por lo tanto, cuando se someten al ensayo de MLR, los compuestos de la presente invención muestran un valor de IC<sub>50</sub> de 10 μM o menos, generalmente de 5 μM o menos, normalmente de 2 μM o menos, típicamente de 1 μM o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (la persona experta en la técnica apreciará que un valor de IC<sub>50</sub> inferior indica un compuesto más activo).

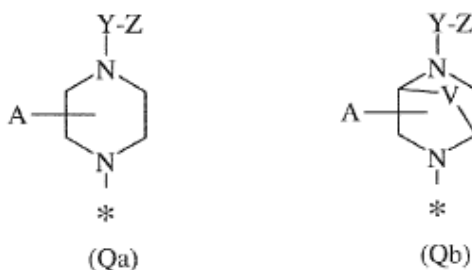
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde

Q representa un grupo de fórmula (Qa) o (Qb):



en el que el asterisco (\*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

V representa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

X representa  $\text{C}-\text{R}^6$  o N;

- 5 Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$  y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)-$ ;

- Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ; cicloalquil  $\text{C}_{3-7}$ -alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ); arilo, aril alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), heteroheterocicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ; heteroheterocicloalquil  $\text{C}_{3-7}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), heteroarilo o heteroaril alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), cualquiera de los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , trifluorometilo, arilo, alquil( $\text{C}_{1-6}$ ) heterocicloalquilo( $\text{C}_{3-7}$ ), heterocicloalquil( $\text{C}_{3-7}$ ) alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), hidroxilo, hidroxilo alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), oxo, alcoxi( $\text{C}_{1-6}$ ), difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxi( $\text{C}_{1-3}$ ), alcoxiaril( $\text{C}_{1-6}$ ), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfinil  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfonyl  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , di alquilamino( $\text{C}_{1-6}$ ), arilamino, alquilcarbonilamino  $\text{C}_{2-6}$ , alcocarbonilamino  $\text{C}_{2-6}$ , *N*-[alcocarbonil( $\text{C}_{2-6}$ )]-*N*-[alquil( $\text{C}_{1-6}$ )]amino, alquilsulfonylamino  $\text{C}_{1-6}$ , formilo, alquilcarbonilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilcarbonilo  $\text{C}_{3-6}$ , heterocicloalquilcarbonilo  $\text{C}_{3-6}$ , carboxi, alcocarbonilo  $\text{C}_{2-6}$ , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , di alquilaminocarbonilo( $\text{C}_{1-6}$ ), aminosulfonyl, alquilaminosulfonyl  $\text{C}_{1-6}$  y dialquilaminosulfonyl( $\text{C}_{1-6}$ );

A representa hidrógeno o trifluorometilo; o A representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente de halógeno,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$  y  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ;

- 20  $\text{R}^1$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{SOR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^c\text{COR}^d$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^c\text{COR}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^d$ ,  $-\text{NHCONR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^e$ ,  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^e)_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{COR}^d$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^d$ ,  $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{CON}(\text{OR}^a)\text{R}^b$  o  $\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ; o  $\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquil  $\text{C}_{3-7}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), arilo, arilalquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), heteroheterocicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , heteroheterocicloalquil  $\text{C}_{3-7}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), heteroarilo o heteroaril alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cualquiera de los grupos puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , trifluorometilo, aril alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquilendioxi  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfonyl  $\text{C}_{1-6}$ , oxo, amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , di alquilamino( $\text{C}_{1-6}$ ), alquilcarbonilamino  $\text{C}_{2-6}$ , alcocarbonilamino  $\text{C}_{2-6}$ , aril alcocarbonilamino( $\text{C}_{1-6}$ ), alquilaminocarbonilamino  $\text{C}_{1-6}$ , arilaminocarbonilamino, alquilsulfonylamino  $\text{C}_{1-6}$ , formilo, alquilcarbonilo  $\text{C}_{2-6}$ , carboxi, alcocarbonilo  $\text{C}_{2-6}$ , aminocarbonilo, alquilamino carbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , di alquilamino carbonilo( $\text{C}_{1-6}$ ), aminosulfonyl, alquilaminosulfonyl  $\text{C}_{1-6}$  y di alquilaminosulfonyl( $\text{C}_{1-6}$ );

- 30  $\text{R}^2$  representa hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y

- $\text{R}^3$  representa hidrógeno; o  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquil  $\text{C}_{3-7}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), arilo, aril alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), heteroheterocicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , heteroheterocicloalquil  $\text{C}_{3-7}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), heteroarilo o heteroaril alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfonyl  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , di alquilamino( $\text{C}_{1-6}$ ), alquilcarbonilamino  $\text{C}_{2-6}$ , alcocarbonilamino  $\text{C}_{2-6}$ , alquilsulfonylamino  $\text{C}_{1-6}$ , formil, alquilcarbonilo  $\text{C}_{2-6}$ , carboxi, alcocarbonilo  $\text{C}_{2-6}$ , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , di alquilaminocarbonilo( $\text{C}_{1-6}$ ), aminosulfonyl, alquilaminosulfonyl  $\text{C}_{1-6}$  y di alquilaminosulfonyl( $\text{C}_{1-6}$ ); o

- 40  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están ambos unidos, representan cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  o heteroheterocicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ;

$\text{R}^4$  representa hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y

- 45  $\text{R}^5$  representa hidrógeno; o  $\text{R}^5$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , un cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquil  $\text{C}_{3-7}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), arilo, aril alquilo( $\text{C}_{2-6}$ ), heteroheterocicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , heteroheterocicloalquil  $\text{C}_{3-7}$  alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), heteroarilo o heteroaril alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfonyl  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , di alquilamino ( $\text{C}_{1-6}$ ),

alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcocicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcocicarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, di alquilaminocarbonilo(C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>2-6</sub> y di alquilaminosulfonilo(C<sub>1-6</sub>); o

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

10 R<sup>a</sup> representa hidrógeno; o R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C<sub>1-6</sub> y oxo;

15 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> representan independientemente hidrógeno o un trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroheterocicloalquil alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; siendo los sustituyentes opcionales en R<sup>b</sup> seleccionados independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo, hidroxilo, ciano, alcocicarbonilo C<sub>2-6</sub>, dialquilamino(C<sub>1-6</sub>), y alcocicarbonilamino C<sub>2-6</sub>; y siendo los sustituyentes opcionales en R<sup>c</sup> seleccionados independientemente de alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, y alcocicarbonilo C<sub>2-6</sub>; o R<sup>3</sup> y R<sup>c</sup>, cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo o homopiperazin-1-ilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), amino alquilo(C<sub>1-6</sub>), ciano, oxo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcocicarbonilo C<sub>2-6</sub>, amino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcocicarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo;

25 R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, oxo, alquilcarboniloxi C<sub>2-6</sub> y dialquilamino(C<sub>1-6</sub>); y

R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquil C<sub>1-6</sub>.

30 Cuando cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anteriores se indica que están opcionalmente sustituido, este grupo puede no estar sustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos no estarán sustituidos, o sustituidos por uno dos sustituyentes.

35 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse al mezclar una solución del compuesto de la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, por ejemplo, carboxy, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias.

40 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anteriores. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como dietiléter o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

45 Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1-4</sub>. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, grupos propilo, butilo, pentilo y hexilo de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tales como "alcoxi C<sub>1-6</sub>", "alquiltio C<sub>1-6</sub>", "alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" y "alquilamino C<sub>1-6</sub>" deben interpretarse en consecuencia.

Grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> específicos, que pueden comprender análogos benzo fusionados de los mismos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y cicloheptilo.

55 Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril alquilo(C<sub>1-6</sub>) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo y naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo fusionados de los mismos, incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidino, indolino, tiazolidino, imidazolidino, tetrahidropirano, cromo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalino, homopiperazino, morfolino, benzoxacino y tiomorfolino.

Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolo, indolo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolino, isoquinolino, naftiridinilo, piridazinilo, cinolino, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalino, pteridinilo, triazinilo y cromo.

El término "halógeno" como se usa aquí pretende incluir átomos de fluor, cloro, bromo y yodo, típicamente fluor, cloro o bromo.

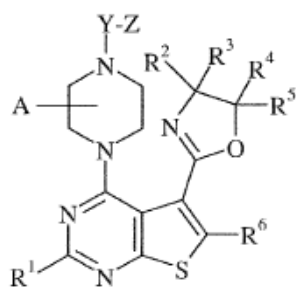
Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de la presente invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden adicionalmente existir como diastereoisómeros. Se entiende que la invención se extiende a todos estos enantiómeros y diastereoisómeros, y a las mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (I) y las fórmulas que se describen más adelante pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ) ↔ enol ( $\text{CH}=\text{CHOH}$ ) o tautómeros amida ( $\text{NHC}=\text{O}$ ) ↔ hidroxiamina ( $\text{N}=\text{COH}$ ). La fórmula (I) y las fórmulas que se describen más adelante pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario.

Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se describen más adelante, puede de hecho estar presentes en la forma de cualquiera de sus isótopos naturales, siendo preferido el isótopo(s) más abundante. Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se describen más adelante, puede estar presente como un átomo de <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (deuterio) o <sup>3</sup>H (tritio), preferiblemente <sup>1</sup>H. De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se describen más adelante, puede estar presente como un átomo de <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, preferiblemente <sup>12</sup>C.

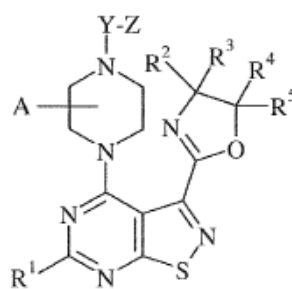
En una realización particular, Q representa un grupo de fórmula (Qa) como se definió anteriormente. En otra realización, Q representa un grupo de fórmula (Qb) como se definió anteriormente.

En una realización, X representa C-R<sup>6</sup>. En otra realización, X representa N.

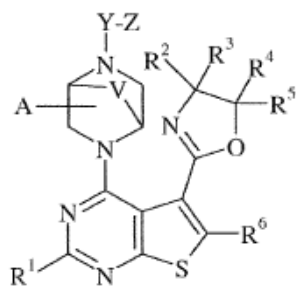
Subclases particulares de los compuestos de acuerdo con la presente invención se representan por los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC) y (ID):



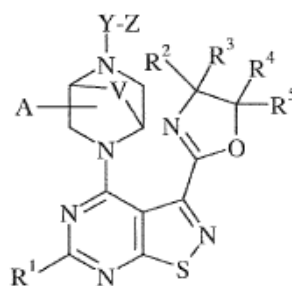
(IA)



(IB)



(IC)

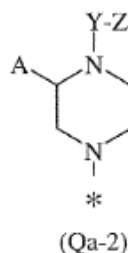
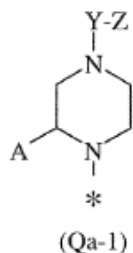


(ID)

en donde V, Y, Z, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definieron anteriormente.

Una subclase de compuestos favorecida de acuerdo con la presente invención se representa por los compuestos de fórmula (IA) como se definió anteriormente.

- 5 Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qa) como se definió anteriormente, este puede ser un grupo de fórmula (Qa-1) o (Qa-2):



en el que el asterisco (\*) representa el punto de unión al resto de la molécula; y Y, Z y A son como se definieron anteriormente.

- 10 En una primera realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-1) como se definió anteriormente.

En una segunda realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-2) como se definió anteriormente.

En una realización particular, V representa -CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. En un primer aspecto de esa realización, V representa -CH<sub>2</sub>-. En un segundo aspecto de esa realización, V representa -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Cuando V representa -CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

- 15 En otra realización, V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Cuando V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano.

En una realización adicional, V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Cuando V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos de 6,8-diazabicyclo[3.2.2]nonano.

- 20 Típicamente, Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-;

Adecuadamente, Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de -C(O)- y C(O)N(R<sup>7</sup>)-.

Valores adecuados de Y incluyen -C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-.

Valores particulares de Y incluyen -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-.

Valores seleccionados de Y incluyen -C(O)- y C(O)N(R<sup>7</sup>)-.

5 En una primera realización, Y representa un enlace covalente. En una segunda realización, Y representa -C(O)-. En una tercera realización, Y representa -S(O)-. En una cuarta realización, Y representa -S(O)<sub>2</sub>-. En una quinta realización, Y representa -C(O)O-. En una sexta realización, Y representa -C(O)N(R<sup>7</sup>)-. En una séptima realización, Y representa -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-.

10 En un aspecto, Z representa hidrógeno. En un aspecto alternativo, Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroheterocicloalquil C<sub>1-6</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definieron anteriormente.

Adecuadamente, Z representa arilo, heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

15 En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una tercera realización, Z representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una cuarta realización, Z representa cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-6</sub>), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una quinta realización, Z representa arilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una sexta realización, Z representa aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una séptima realización, Z representa heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una octava realización, Z representa heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-6</sub>), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una novena realización, Z representa heteroarilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. En una décima realización, Z representa heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

30 Valores seleccionados de Z incluyen hidrógeno; y metilo, ciclopropilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, ciclopentiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, pirrolidinilo, indolinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piracnilo, quinoxalinilo, tienilmetilo, piridinilmetilo, furiletilo, indoliletilo, imidazoliletilo, bencimidazoliletilo o piridiniletilo, cualquiera de los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

35 Valores adecuados de Z incluyen fenilo, indolinilo, tienilo y indolilo, cualquiera de los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

En una realización particular, Z es distinto de hidrógeno.

40 En una realización, Z no está sustituido. En otra realización, Z está sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente por uno o dos sustituyentes, como se definió anteriormente. En un aspecto de esa realización, Z está monosustituido. En otro aspecto de esa realización, Z está disustituido.

Ejemplos adecuados de de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>.

45 Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en Z incluyen fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, metilpiperazinilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, hidroxilo, hidroximetilo, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxi, metoxifenilo, fenoxi, clorofenoxi, metoxifenoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)amino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

50 Ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en Z incluyen fluor, yodo, ciano, metilo, metoxi, difluorometoxi, acetilo y etoxicarbonilo.

Valores clasificados de Z incluyen hidrógeno, metilo, fenoximetilo, clorofenoximetilo, metoxifenoximetilo,

5 dimetilaminometilo, ciclopropilo, fenilciclopropilo, metoxifenilciclopropilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, ciclopentiletilo, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo, (fluoro)(yodo)fenilo, cianofenilo, metilfenilo, isopropilfenilo, metilpiperazinilfenilo, piperidinilmetilfenilo, morfolinilmetilfenilo, metoxifenilo, (cloro)(metoxi)fenilo, (metoxi)(metil)fenilo, dimetoxifenilo, etoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, dimetilaminofenilo, acetilfenilo, etoxicarbonilfenilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, metilaminobencilo, dimetilaminobencilo, N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(metil)aminobencilo, feniletilo, fluorofeniletilo, metilfeniletilo, hidroxifeniletilo, metoxifeniletilo, (cloro)(metoxi)feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, metilpirrolidinilo, metilindolinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, metilpiperazinilmetilo, morfolinilmetilo, metilpiperaziniletilo, morfoliniletilo, tienilo, indolilo, 10 metilindolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, indazolilo, metilimidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, piridinilo, hidroximetilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piracinil, quinoxalinil, tienilmetilo, piridinilmetilo, furiletilo, indoliletilo, metilimidazoliletilo, bencimidazoliletilo y piridiniletilo.

Valores particulares de Z incluyen (fluoro)(yodo)fenilo, cianofenilo, metilfenilo, metoxifenilo, (metoxi)(metil)fenilo, difluorometoxifenilo, acetilfenilo, etoxicarbonilfenilo, metilindolinilo, tienilo y metilindolilo.

15 Un valor seleccionado de Z es metoxifenilo, especialmente 4-metoxifenilo.

Otro valor seleccionado de Z es (metoxi)(metil)fenilo, especialmente 4-metoxi-2-metilfenilo.

Adecuadamente, A representa hidrógeno o trifluorometilo; o A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>.

Convenientemente, A representa hidrógeno, o A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>.

20 Valores ilustrativos de A incluyen hidrógeno, metilo, hidroximetilo y trifluorometilo.

Valores seleccionados de A incluyen hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

En una realización particular, A representa hidrógeno. En otra realización, A representa trifluorometilo. En una realización adicional, A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un primer aspecto de esa realización, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, especialmente metilo. En un segundo aspecto de esa realización, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> monosustituido con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup> o -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un tercer aspecto de esa realización, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En una característica particular del segundo aspecto, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> monosustituido con -OR<sup>a</sup>, por ejemplo, hidroximetilo.

30 Generalmente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, un halógeno, un ciano, un nitro, un hidroxilo, trifluorometilo, un trifluorometoxi, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -COR<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; o R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

35 Adecuadamente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, un halógeno, un ciano, un nitro, un hidroxilo, trifluorometilo, un trifluorometoxi, -OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -COR<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; o R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de los grupos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

40 Típicamente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>; o R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Valores adecuados de R<sup>1</sup> incluyen hidrógeno y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>.

En una realización, R<sup>1</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>1</sup> representa -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En una realización adicional, R<sup>1</sup> representa -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>. En una realización adicional, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa un metilo opcionalmente sustituido.

50 Ejemplos específicos de sustituyentes típicos en R<sup>1</sup> incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metilendioxilo, etilendioxilo, metoximetilo, metiltio, metilsulfonilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, benciloxicarbonilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Valores típicos de R<sup>2</sup> incluyen hidrógeno, metilo y etilo. En una realización, R<sup>2</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilo.



Adecuadamente,  $R^3$  representa hidrógeno; o  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o arilo, cualquiera de los grupos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Ejemplos de sustituyentes típicos en  $R^3$  son especialmente halógeno, alcoxi  $C_{1-6}$  o alquiltio  $C_{1-6}$ .

5 Ejemplos de sustituyentes particulares en  $R^3$  incluyen fluor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, metoxi o metiltio.

10 Valores típicos de  $R^3$  incluyen hidrógeno, metilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, ciclohexilo y fenilo. Valores particulares de  $R^3$  incluyen hidrógeno y metilo

En una realización,  $R^3$  es un hidrógeno. En otra realización,  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente metilo.

15 Alternativamente,  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un enlace espiro. Por tanto,  $R^2$  y  $R^3$ , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar cicloalquilo  $C_{3-7}$  o heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ . En este contexto,  $R^2$  y  $R^3$ , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidina o piperidina.

Valores típicos de  $R^4$  incluyen hidrógeno, metilo y etilo. En una realización,  $R^4$  es hidrógeno. En otra realización,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente metilo.

Adecuadamente,  $R^5$  representa hidrógeno; o  $R^5$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o arilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

20 Ejemplos típicos de sustituyentes de  $R^5$  son especialmente halógeno, alcoxi  $C_{1-6}$  o alquiltio  $C_{1-6}$ .

25 Ejemplos de sustituyentes particulares en  $R^5$  incluyen fluor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo; especialmente cloro, metoxi o metiltio.

Valores típicos de  $R^5$  incluyen hidrógeno, metilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, ciclohexilo y fenilo. Valores particulares de  $R^5$  incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización,  $R^5$  es hidrógeno. En otra realización,  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente metilo.

30 Alternativamente,  $R^4$  y  $R^5$  puede formar juntos un enlace espiro. Por tanto,  $R^4$  y  $R^5$ , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están ambos unidos, pueden representar cicloalquilo  $C_{3-7}$  o heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ . En este contexto,  $R^4$  y  $R^5$ , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están ambos unidos, pueden adecuadamente representar un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidina o piperidina, típicamente un anillo de ciclopentilo.

Adecuadamente,  $R^6$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

35 Valores adecuados de  $R^6$  incluyen hidrógeno y metilo.

40 En una realización,  $R^6$  representa hidrógeno. En otra realización,  $R^6$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ . En un aspecto de esa realización,  $R^6$  representa alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización,  $R^6$  representa alquilo  $C_{1-6}$  monosustituido con  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ . En un aspecto adicional de esa realización,  $R^6$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ .

Adecuadamente,  $R^7$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

Valores adecuados de  $R^7$  incluyen hidrógeno y metilo.

45 En una realización,  $R^7$  representa hidrógeno. En otra realización,  $R^7$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ . En un aspecto de esa realización,  $R^7$  representa alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización,  $R^7$  representa alquilo  $C_{1-6}$  monosustituido con  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ . En un aspecto adicional de esa realización,  $R^7$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ .

50 Ilustrativamente,  $R^a$  representa hidrógeno; o  $R^a$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , aril alquilo( $C_{1-6}$ ) o heteroaril alquilo( $C_{1-6}$ ), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Típicamente, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Adecuadamente, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>) o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

- 5 Convenientemente, R<sup>a</sup> representa hidrógeno; o R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Valores particulares de R<sup>a</sup> incluyen hidrógeno; y metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

- 10 Valores seleccionados de R<sup>a</sup> incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>a</sup> incluyen metoxi y oxo.

- 15 En una realización, R<sup>a</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo, metoxietilo. En otra realización, R<sup>a</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R<sup>a</sup> representa aril alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, idealmente aril alquilo(C<sub>1-6</sub>) no sustituido, especialmente bencilo. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, por ejemplo, dioxoisoindolilpropilo.

- 20 Valores específicos de R<sup>a</sup> incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisoindolilpropilo.

Generalmente, R<sup>a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Valores individuales de R<sup>a</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

- 25 En un aspecto particular, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o trifluorometilo; o R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

- 30 Valores seleccionados de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno; y alquilo C<sub>1-6</sub>, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Convenientemente, R<sup>b</sup> representa hidrógeno; o R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Valores típicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 35 Ilustrativamente, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, morfolinil, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinil, indolilmetil, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

- 40 Valores representativos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno; y metilo, etilo, *n*-propilo, *tert*-butilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

- 45 Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>b</sup> incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *tert*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *tert*-butoxicarbonilamino.

Un sustituyente opcional particular en R<sup>b</sup> es hidroxilo.

- 50 Valores específicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfiniletilo, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *tert*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, bencilo, pirrolidinilo, *tert*-butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo.

En una realización, R<sup>b</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilo. En una realización adicional, R<sup>b</sup> representa un hidroxil alquilo(C<sub>1-6</sub>), especialmente 1,1-dimetil-2-hidroxietilo.

Valores particulares de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno, metilo y 1,1-dimetil-2-hidroxietilo.

5 Valores seleccionados de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; y alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

En un aspecto particular, R<sup>c</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

Valores representativos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; y metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo o piperidinilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

10 Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>c</sup> incluyen acetilo y *tert*-butoxicarbonilo.

Valores específicos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, acetilo, piperidinilo y *tert*-butoxicarbonilpiperidinilo.

15 Adecuadamente, R<sup>c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>c</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>c</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R<sup>c</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Alternativamente, el resto -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> puede representar adecuadamente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo o homopiperazín-1-ilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

20 Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxil, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxy, etoxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *tert*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

25 Valores específicos del resto -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxil)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometil azetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *tert*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxo isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxipiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *tert*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

Adecuadamente, R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

35 Ejemplos seleccionados de valores adecuados para R<sup>d</sup> incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidinilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R<sup>d</sup> incluyen fluor, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

40 En una realización, R<sup>d</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>d</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *tert*-butilo, especialmente metilo o etilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa idealmente un alquil C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo, metil sustituido o etil sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización R<sup>d</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo. En una realización adicional, R<sup>d</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R<sup>d</sup> representa un cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R<sup>d</sup> representa heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinil o oxotiazolidinil.

50 Ejemplos seleccionados de valores específicos para R<sup>d</sup> incluyen hidrógeno, metilo, etilo, acetoximetilo, dimetilaminometilo, etilo, trifluoroetilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, dimetoxifenilo, tiazolidinilo, oxotiazolidinilo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

Generalmente, R<sup>d</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Valores convenientes de R<sup>d</sup> incluyen hidrógeno y etilo.

Un valor particular de R<sup>d</sup> es etilo.

Adecuadamente, R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo, o grupos que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente.

5 Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>c</sup> incluyen metilo.

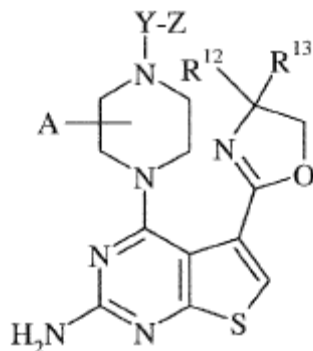
En una realización, R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, por ejemplo, metilo o propilo, especialmente metilo. En otra realización, R<sup>e</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>e</sup> representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>e</sup> representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En una realización adicional, R<sup>e</sup>

10

representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

Valores seleccionados de R<sup>e</sup> incluyen metilo, propilo y metilfenilo.

Una subclase de compuestos de acuerdo con la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIA), y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables:



(IIA)

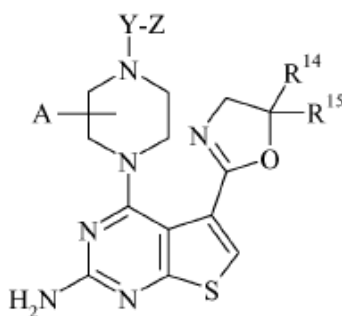
15 en donde Y, Z y A son como se definieron anteriormente; y

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, R<sup>12</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>12</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>12</sup> representa un metilo.

20 En una realización, R<sup>13</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>13</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>13</sup> representa un metilo.

Otra subclase de compuestos de acuerdo con la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIB), y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables:



(IIB)

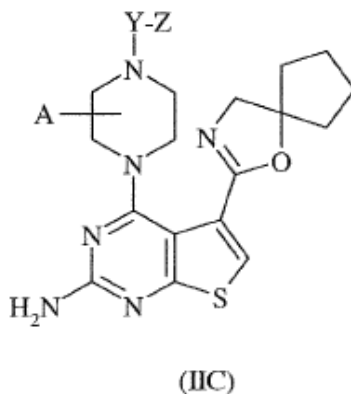
en donde Y, Z y A son como se definieron anteriormente; y

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, R<sup>14</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>14</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>14</sup> representa un metilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>14</sup> representa un isopropilo.

5 En una realización, R<sup>15</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>15</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>15</sup> representa un metilo.

Otra subclase de compuestos de acuerdo con la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIC), y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables:



en donde Y, Z y A son como se definieron anteriormente.

10 Compuestos nuevos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos, y las sales y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas. Estos incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes; enfermedades virales; y rechazo del trasplante de órganos y células.

20 Los trastornos inflamatorios y autoinmunes incluyen trastornos autoinmunes sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunes y trastornos autoinmunes específicos de órganos. Trastornos autoinmunes sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunes incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunes específicos de órganos incluyen la enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, glomerulonefritis (incluyendo el síndrome de Goodpasture), enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes juvenil, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmune, carditis autoinmune, miastenia gravis e infertilidad espontánea.

25 Enfermedades virales incluyen infecciones causadas por diversas familias de virus, incluyendo el *Retroviridae*, *Flaviviridae*, *Picomaviridae*. Varios géneros dentro de la familia *Retroviridae* incluyen *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus*. Los miembros dentro del género *Lentivirus* incluyen el virus de inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1) y el virus de inmunodeficiencia humana 2 (HIV-2). Varios géneros dentro de la familia *Flaviviridae* incluyen *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* y *Hepatitis G virus*. Miembros del género *Flavivirus* incluyen el virus de la fiebre Dengue, el virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis del Nilo Occidental y virus de la encefalitis Japonesa. Miembros del género *Pestivirus* incluyendo el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la peste porcina clásica y virus de la enfermedad fronteriza 2 (BDV-2). Miembros del género *Hepacivirus* incluye el virus de la hepatitis C (HCV). Miembros del género del *Virus de la Hepatitis G* incluye el virus de la hepatitis G. Diversos géneros dentro de la familia *Picornaviridae* incluyen *Aphthovirus*, *Avihepatovirus*, *Cardiovirus*, *Enterovirus*, *Erbovirus*, *Hepatovirus*, *Kobuvirus*, *Parechovirus*, *Sapelovirus*, *Senecavirus*, *Teschovirus* y *Tremovirus*. Miembros del género *Enterovirus* incluyen poliovirus, virus del coxsackie A, virus del coxsackie B y rinovirus.

30 El rechazo del trasplante de órganos incluye el rechazo de de órganos o células trasplantadas o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos), incluyendo la enfermedad de reacción de injerto frente a huésped. El término "órgano" como se usa aquí significa todos los órganos o partes de órganos en mamíferos, particularmente seres humanos, incluyendo riñón, pulmón, médula osea, cabello, cornea, ojo (vítreos), corazón, válvula del corazón, hígado, páncreas, vasos sanguíneos, piel, músculo, hueso, intestino y estómago. El término "rechazo" como se usa

aquí, significa todas las reacciones del cuerpo receptor o el órgano trasplantado que en última instancia conducen a la muerte celular o de tejido en el órgano trasplantado o afecta de manera adversa a la capacidad funcional y la viabilidad del órgano trasplantado o del receptor. En particular, esto significa reacciones de rechazo agudas y crónicas.

- 5 El rechazo del trasplante de células incluye el rechazo de los trasplantes de células y xenotrasplantes. El principal obstáculo para los xenotrasplantes es que incluso antes de que se activase los linfocitos T (responsable para el rechazo de aloinjertos), se activa el sistema inmune innato (especialmente los linfocitos B y macrófagos independientes de T). Esto provoca dos tipos de rechazo agudo grave y temprano, que se nombran como rechazo hiperagudo y rechazo vascular respectivamente. Los fármacos inmunosupresores convencionales, que incluyen ciclosporina A, son ineficaces en xenotrasplantes. Los compuestos de acuerdo con la presente invención no están sujetos a este inconveniente. La capacidad de los compuestos de esta invención para suprimir la producción de xeno anticuerpos independientes de T así como la activación de macrófagos se puede demostrar por su capacidad para prevenir el rechazo de xenoinjerto en ratones atímicos, ratones T-deficientes que recibieron injertos de corazón de hámster xenogénicos.
- 10
- 15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se describió anteriormente, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar una forma adecuada para su administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación.

20

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de tabletas, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílica); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Las tabletas se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

25

30

Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del principio activo.

- 35 Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis única, por ejemplo, en ampollas de vidrio o en recipientes multi dosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

40

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse también como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o por inyección intramuscular.

45

Para administración nasal o administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden suministrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado o mezcla de gases.

50

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para su administración.

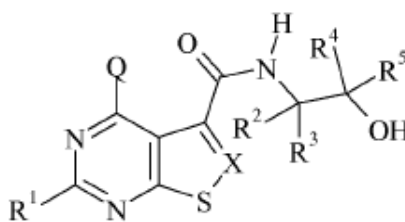
Para la administración tópica los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en

55

la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

- 5 Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónicas con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercurio, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, los compuestos para administración oftálmica se pueden formular en una pomada tal como vaselina.
- 10 Para administración rectal los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- 15 La cantidad de un compuesto de uso en la presente invención necesaria para la profilaxis o tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y de la afección del paciente que se va a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden oscilar desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 1.000 mg/kg, típicamente desde 100 ng/kg hasta 100 mg/kg, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, para administración nasal o administración por inhalación o insuflación.
- 20

Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden preparar por un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula (III):



(III)

- 25 en donde Q, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente.

La ciclación se puede efectuar tratando el compuesto (III) con 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) y trifetilfosfina, en cuyo caso la reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Tal disolvente o disolventes se pueden seleccionar típicamente según sea apropiado de un disolvente clorado tal como diclorometano, y un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida.

30

Alternativamente, la ciclación se puede efectuar tratando el compuesto (III) con hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (reactivo de Burgess), en cuyo caso la reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida.

- 35 Alternativamente, la ciclación se puede efectuar mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar el compuesto (III) con un agente halogenante; y (ii) hacer reaccionar el material obtenido de este modo con una base.

El agente halogenante para uso en la etapa (i) del procedimiento anterior puede ser adecuadamente cloruro de tionilo, en cuyo caso el proceso se efectúa convenientemente a alta temperatura. Alternativamente, el agente halogenante puede ser adecuadamente trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), en cuyo caso el proceso se efectúa convenientemente a una temperatura en la zona de -78°C. La etapa (i) se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, típicamente un disolvente clorado tal como diclorometano.

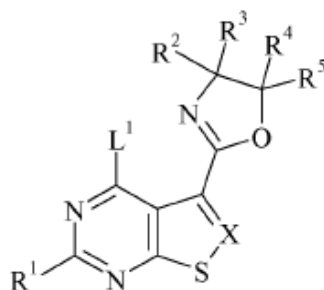
40

La base de uso en la etapa (ii) del procedimiento anterior puede ser adecuadamente un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio, en cuyo caso el proceso se efectúa convenientemente a alta temperatura en un disolvente adecuado, típicamente un alcohol C<sub>1-4</sub> tal como el metanol. Alternativamente, la base puede ser adecuadamente un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio, en cuyo caso el proceso se

45

efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, típicamente un disolvente clorado tal como el diclorometano.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Q-H con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

5

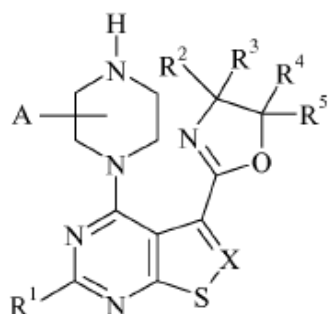
en donde Q, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente, y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L<sup>1</sup> es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

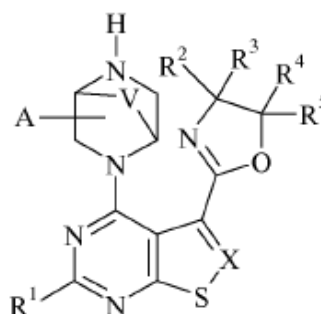
La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente clorado tal como diclorometano.

10

En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Y representa -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -C(O)O- pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula L<sup>2</sup>-C(O)-Z, L<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-Z o L<sup>2</sup>-C(O)O-Z respectivamente con un compuesto de fórmula (VA) o (VB).



(VA)



(VB)

15 en donde V, X, Z, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente, y L<sup>2</sup> representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L<sup>2</sup> es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano, típicamente en presencia de una base. Una base adecuada para su uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

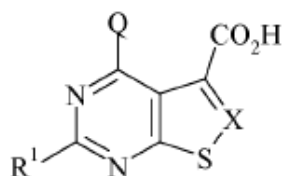
20

Alternativamente, el grupo saliente L<sup>2</sup> puede ser 2-metil-3-(trifluorometilsulfonyl)-1H-imidazol-3-ilo-1-ilo, en cuyo caso la reacción se puede efectuar convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo.

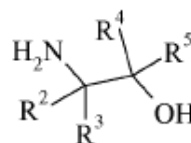
25 En una variante del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Y representa -C(O)- se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA) o (VB) como se definieron anteriormente con un compuesto de fórmula Z-CO<sub>2</sub>H.



- La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento y una base. Un agente de acoplamiento adecuado para su uso en la reacción puede ser hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). Una base adecuada para su uso en la reacción puede ser una base orgánicas tal como *N,N*-diisopropiletilamina.
- En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Y representa -C(O)NH- se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA) o (VB) como se definieron anteriormente con un derivado de isocianato de fórmula Z-N=C=O, en donde Z es como se definió anteriormente.
- La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Tal disolvente o disolventes se pueden seleccionar típicamente como sea apropiado de un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente clorado tal como diclorometano, un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo, y un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como diisopropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina.
- En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Y representa -S(O)<sub>2</sub>NH- se pueden preparar mediante un proceso en dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA) o (VB) como se definieron anteriormente con trifluorometanosulfonato de metilo; y (ii) hacer reaccionar el material obtenido de este modo con un compuesto de fórmula Z-NH<sub>2</sub>, en donde Z es como se definió anteriormente.
- La etapa (i) del proceso anterior se efectúa convenientemente a una temperatura en la zona de 0°C en un disolvente adecuado, típicamente un disolvente clorado tal como diclorometano. La etapa (ii) se efectúa convenientemente a alta temperatura en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo.
- En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Y representa un enlace covalente, y Z representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA) o (VB) como se definieron anteriormente con un compuesto de fórmula Z<sup>1</sup>-L<sup>3</sup> en donde Z<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>) o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definieron anteriormente para Z, y L<sup>3</sup> representa un grupo saliente adecuado.
- Un grupo saliente L<sup>3</sup> es típicamente un átomo de halógeno.
- La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano, típicamente en presencia de una base. Una base adecuada para su uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como trietilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio.
- En una variante del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Y representa un enlace covalente, y Z representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, pueden prepararse mediante un proceso de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA) o (VB) como se definieron anteriormente con un compuesto de fórmula Z<sup>2</sup>-CHO, en donde Z<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>- corresponde a un grupo de fórmula Z<sup>1</sup>- como se definió anteriormente; y (ii) hacer reaccionar el material obtenido de este modo con un agente reductor.
- Las etapas (i) y (ii) del proceso anterior se efectúan convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C<sub>1-4</sub> tal como el metanol. La etapa (i) se lleva a cabo típicamente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina. El agente reductor para su uso en la etapa (ii) puede ser adecuadamente un borohidruro de un metal alcalino tal como borohidruro de sodio.
- Los intermedios de fórmula (III) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):



(VI)

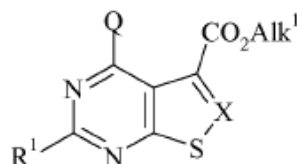


(VII)

en donde Q, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente.

5 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento y una base. Un agente de acoplamiento adecuado para su uso en la reacción puede ser HATU. Alternativamente, el agente de acoplamiento puede ser el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), en cuyo caso se utilizará convenientemente en presencia de un aditivo tal como el hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Una base adecuada para su uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Los intermedios de fórmula (VI) anteriores se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

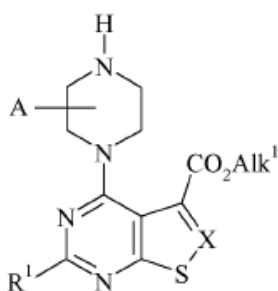


(VIII)

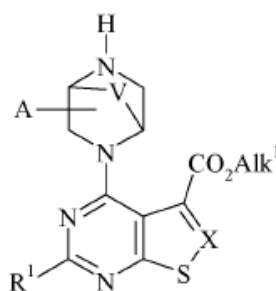
10 en donde Q, X y R<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente, y Alk<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, etilo; con una base.

15 La base de uso en la reacción anterior puede ser adecuadamente un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio. La reacción se efectúa convenientemente a alta temperatura en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado. Tal disolvente o disolventes se pueden seleccionar típicamente de forma apropiada de un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, y un alcohol C<sub>1-4</sub> tal como etanol.

Los intermedios de fórmula (VIII) anteriores se pueden preparar uniendo el resto -Y-Z a un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB):



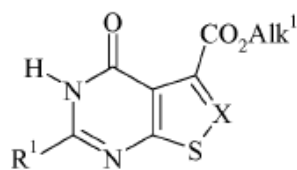
(IXA)



(IXB)

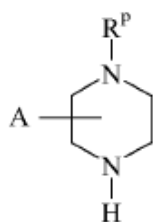
20 en donde V, X, Y, Z, A, R<sup>1</sup> y Alk<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente; bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la unión del resto -Y-Z a un compuesto de fórmula (VA) o (VB).

Los intermedios de fórmula (IXA) y (IXB) anteriores se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (X):

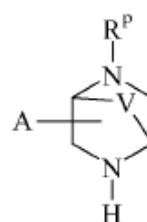


(X)

en donde X, R<sup>1</sup> y Alk<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente; con un compuesto de fórmula (XIA) o (XIB):



(XIA)



(XIB)

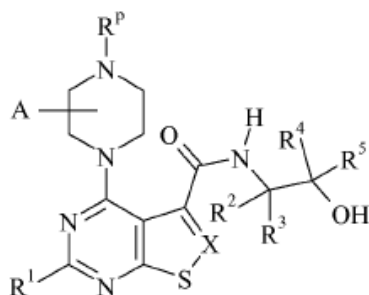
5 en donde V y A son como se definieron anteriormente, y R<sup>p</sup> representa hidrógeno o un grupo protector del N; seguido, si fuese necesario, por la eliminación del grupo R<sup>p</sup> protector del N.

El grupo R<sup>p</sup> protector del N es típicamente *tert*-butoxicarbonilo (BOC).

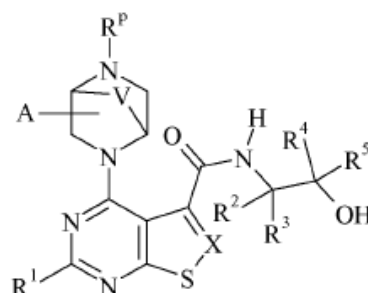
10 La reacción entre el compuesto (X) y el compuesto (XIA) o (XIB) se lleva a cabo convenientemente a una temperatura adecuada (ambiente o alta) en un disolvente tal como acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, idealmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), y una base, por ejemplo, una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Cuando el grupo R<sup>p</sup> protector del N es BOC, la posterior eliminación del grupo BOC se puede llevar a cabo típicamente por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

15 Los intermedios de fórmula (XIIA) y (XIB) anteriores se pueden preparar por ciclación de un compuesto de fórmula (XIIA) o (XIB):



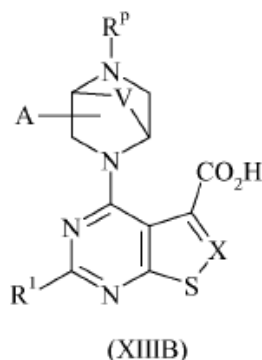
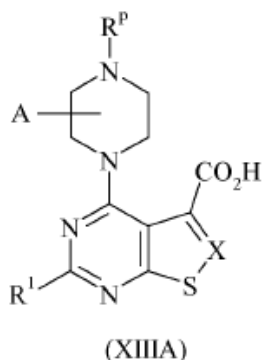
(XIIA)



(XIB)

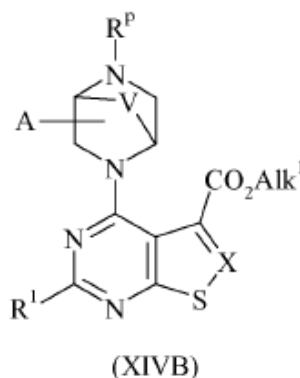
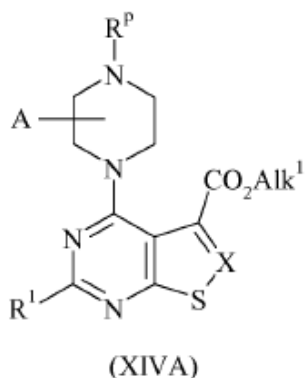
20 en donde V, X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>p</sup> son como se definieron anteriormente; bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la ciclación del compuesto (III); seguido, si fuese necesario, por la eliminación del grupo R<sup>p</sup> protector del N, bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente.

Los intermedios de fórmula (XIIA) y (XIB) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XIIA) o (XIB):



en donde V, X, A, R<sup>1</sup> y R<sup>P</sup> son como se definieron anteriormente; bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (VI) y (VII).

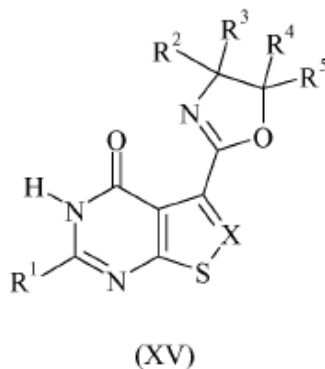
5 Los intermedios de fórmula (XIII A) y (XIII B) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV A) o (XIV B):



en donde V, X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>P</sup> y Alk<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente; con una base; bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión del compuesto (VIII) en el compuesto (VI).

10 Los intermedios de fórmula (XIV A) y (XIV B) anteriores se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XIA) o (XIB) como se describió anteriormente.

Los intermedios de fórmula (IV) anteriores en donde L<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (XV):

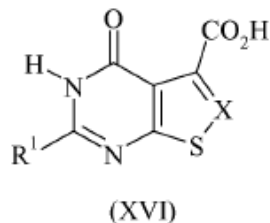


en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente; con un agente halogenante.

15 Cuando L<sup>1</sup> en los compuestos de fórmula (IV) es cloro, el agente halogenante utilizado en la reacción anterior será un agente de cloración. Un agente de cloración adecuado es el oxiclورو de fósforo.

La reacción se efectúa convenientemente poniendo en contacto los reactivos a alta temperatura.

Los intermedios de fórmula (XV) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XVI):



- 5 en donde X y R<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente; bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (VI) y (VII).

Los intermedios de fórmula (XVI) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X) como se definió anteriormente con una base, bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión del compuesto (VIII) en el compuesto (VI).

- 10 Dependiendo del patrón de sustitución alrededor del sistema de anillos, los compuestos de fórmula (X), (XV) y (XVI) como se ha descrito anteriormente pueden existir predominantemente como el tautómero de hidroximiina.

- Como se apreciará, los intermedios de fórmula (VA) y (VB) corresponden a compuestos de acuerdo con la presente invención en donde Y representa un enlace covalente y Z es hidrógeno. Similarmente, los intermedios de fórmula (XIA) y (XIB) en donde R<sup>p</sup> es hidrógeno corresponden a intermedios de fórmula Q-H en donde Y representa un enlace covalente y Z es hidrógeno. Además, los intermedios de fórmula (IXA) y (IXB) corresponden a intermedios de fórmula (XIVA) y (XIVB) en donde R<sup>p</sup> es hidrógeno.
- 15

Cuando no están comercialmente disponibles, los materiales de partida de fórmula (VII), (X), (XIA) y (XIB) se pueden preparar por métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos adjuntos, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

- 20 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquier proceso anterior puede ser, en caso apropiado, elaborado posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (I) por técnicas conocidas en la técnica.

- Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado se puede separar de los mismos en una etapa apropiada por métodos convencionales tales como HPLC preparativo; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílica y/o alúmina conjuntamente con un sistema de disolventes apropiado.
- 25

- Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I) éste se puede producir a partir de la correspondiente mezcla de enantiómeros utilizando cualquier procedimiento convencional adecuado para la resolución de enantiómeros. Así, por ejemplo, derivados diastereoméricos, por ejemplo, sales, pueden producirse por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo, un racemato, y un compuesto quirral apropiado, por ejemplo, una base quirral. Los diastereoisómeros pueden separarse después por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, por ejemplo, por tratamiento con un ácido en el caso en el que el diastereoisómero sea una sal. En otro proceso de resolución un racemato de fórmula (I) se puede separar utilizando HPLC quirral. Además, si se desea, un enantiómero particular se puede obtener utilizando un intermedio quirral apropiado en uno de los procesos indicados anteriormente. Alternativamente, un enantiómero particular se puede obtener llevando a cabo una biotransformación enzimática específica del enantiómero, por ejemplo, una hidrólisis de un éster utilizando una esterasa, y purificando después solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípoda de éster sin reaccionar. Cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales se pueden utilizar también con intermedios o productos finales cuando se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención.
- 30
- 35
- 40

- Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas afectadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.
- 45

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención son potentes inhibidores cuando se miden en el ensayo MLR descrito a continuación.

Ensayo de la reacción linfocitaria mixta (MLR)

- 5 Células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) se aislaron a partir de capas leucocitarias, obtenidas a partir de donantes de sangre sanos por centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Las células en la interfase Ficoll-plasma se lavaron tres veces y se utilizaron como células “respondedoras”. Células RPMI 1788 (ATCC, N° CCL-156) se trataron con mitomicina C (Kyowa, Nycomed, Bruselas, Bélgica) y se utilizaron como células “estimulantes”. Las células respondedoras ( $0,12 \times 10^6$ ), las células
- 10 estimulantes ( $0,045 \times 10^6$ ) y los compuestos (en diferentes concentraciones) se cultivaron conjuntamente durante 6 días en medio RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Bélgica) suplementado con un suero de ternero fetal al 10%, 100 U/ml de Geneticina (Gibco, Life Technologies, UK). Las células se cultivaron por triplicado en placas de cultivo de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (TTP, Suiza). Después de 5 días, las células se pulsaron con  $1 \mu\text{Ci}$  de metil- $^3\text{H}$  timidina (MP Biomedicals, USA), recogiendo 18 horas después en papel de filtro de vidrio y se contaron.
- 15 Los valores de proliferación se expresaron como cuentas por minuto (cpm), y se convirtió en % de inhibición con respecto a un blanco del ensayo MLR (idéntico pero sin añadir compuesto). La  $\text{IC}_{50}$  se determinó a partir de un gráfico con al menos cuatro puntos, cada uno derivado de la media de 2 experimentos. El valor de  $\text{IC}_{50}$  representa la concentración más baja del compuesto de ensayo (expresado en  $\mu\text{M}$ ) que dio como resultado una inhibición del 50% de la MLR.
- 20 Se encontró que los compuestos de los Ejemplos adjuntos generaban valores de  $\text{IC}_{50}$  en el ensayo MLR de  $10 \mu\text{M}$  o mejores.

## Ejemplos

Abreviaciones

THF:	tetrahidrofurano	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
25 MeOH:	metanol	DCM:	diclorometano
EtOH:	etanol	EtOAc:	acetato de etilo
DMSO:	dimetilsulfóxido	DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	HOBT:	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
DAST:	trifluoruro de (dietilamino)azufre	MeCN:	acetonitrilo
30 Et <sub>2</sub> O:	dietil éter	PPh <sub>3</sub> :	trifenilfosfina
DDQ:	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona		

Reactivo de Burgess: hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio

HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio

35 EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

H: hora br: ancho

MS: Espectrometría de masas M: masa

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia

LCMS: Cromatografía líquida Espectrometría de masas

40 RT: Tiempo de retención

## Métodos analíticos

A menos que se indique lo contrario, los productos se analizaron utilizando el Método Analítico 2.

Método 1: HPLC Preparativo (Waters UV Prep System)

La separación en fase reversa se llevó a cabo en un Waters X-Bridge, C18, 30 x 150 mm, partícula de sílica de 10

µm para ambos métodos de pH bajo y alto.

Volumen de inyección 100-1.000 µL  
 Datos UV 230 a 400 nm, Resolución 1,2 nm  
 Velocidad de Flujo 50 mL/min

5 Método pH 3:

Disolvente A1 formiato amónico 10 mM en agua + 0,1% de ácido fórmico  
 Disolvente B1 acetonitrilo + 5% de disolvente A1 + 0,1% de ácido fórmico

Método pH 10:

Disolvente A2: bicarbonato amónico 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoniaco

10 Disolvente B2: acetonitrilo + 5% de disolvente A2 + 0,1% de solución de amoniaco

Método analítico 2: LCMS (pH 10)

Columna Waters X-Bridge, 20 x 2,1 mm, 2,5 µL

Volumen de inyección 1-5 µL

Datos UV 230 a 400 nm, anchura de pico 0,1 s

15 Temperatura de la columna 40°C

Velocidad de flujo 1,0 mL/min

Divisiones en MS ~0,05 mL/min

Divisiones en DAD y ELSD ~0,95 mL/min

pH alto (aproximadamente pH 9,5):

20 Disolvente A2 bicarbonato amónico 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoniaco

Disolvente B2 acetonitrilo + 5% de disolvente A2 + 0,1% de solución de amoniaco

Método analítico 3: LCMS (pH 10)

Columna Waters X-Bridge, 20 x 2,1 mm, 2,5 µL

ID de Columna E-AC-3/11/COL/035

25 Fase móvil A: formiato amónico 10 mM en agua + 0,1% de amoniaco

Fase móvil B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de amoniaco

Volumen de inyección 5 µL

Velocidad de flujo 1,00 mL/min

Intermedio 1

30 2-aminotiofen-3,4-dicarboxilato de dietilo

A una solución de piruvato de etilo (1,8 mL, 16 mmol), cianoacetato de etilo (2,4 mL, 22,4 mmol) y trietilamina (2,7 mL, 19,2 mmol) en DMF (8,0 mL) se añadió azufre (564 mg, 17,6 mmol; finamente molido utilizando un mortero). La suspensión se calentó a 60°C durante 5 h. Los disolventes se eliminaron a vacío y la suspensión se disolvió en EtOAc. La disolución orgánica se extrajo sucesivamente con una disolución de cloruro de sodio saturada, una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, una disolución de cloruro de sodio saturada, cloruro de hidrógeno (1N) y otra vez con una disolución de cloruro de sodio saturada. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio después de que el disolvente se eliminase a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de heptano y EtOAc (en una proporción que varió gradualmente del 20% al 30% de EtOAc en heptano), dando el compuesto del título (1,8 g) como un polvo amarillo.

40 <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164,78, 164,30, 162,54, 132,57, 110,81, 104,64, 60,87, 59,83, 13,88, 13,84. MS (*m/z*) 244 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 2

2-amino-5-(etoxicarbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(1H)-ona

Una mezcla del Intermedio 1 (1,0 g, 4,1 mmol), clorhidrato de cloroformamidina (1,2 g, 10,3 mmol) y dimetilsulfona (1,9 g, 20,5 mmol) se calentó a 135°C durante 45 minutos. Se añadió agua y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Una disolución de amoníaco acuoso se añadió para ajustar la solución a un pH de 9. El precipitado se filtró, dando el compuesto del título (0,78 g) como un polvo blanco. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,24, 163,33, 157,02, 153,90, 129,29, 120,85, 112,43, 60,73, 14,15. MS (*m/z*) 240 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 3

Éster etílico del ácido 2-amino-4-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

DBU (12,1 mL, 79,3 mmol) se añadió al Intermedio 2 (12,6 g, 52,7 mmol), agitando en acetonitrilo (500 mL). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió PyBOP (36,4 g, 65,8 mmol), seguido por piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (29,4 g, 158 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 12 h, después de las cuales el análisis por LCMS confirmó la desaparición de los materiales de partida. El sólido que se había formado en el matraz se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexano 20-50%. El compuesto del título (9,5 g) se aisló como un sólido pálido. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,77 (1H, s), 6,49 (2H, s ancho), 4,26 (2H, c, *J* 7,1 Hz), 3,36 (8H, s), 1,41 (9H, s), 1,29 (3H, t, *J* 7,1 Hz). MS (*m/z*) 408 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 4 (Método General 1)

Ester etílico del ácido 2-amino-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxílico, sal del ácido clorhídrico

El Intermedio 3 (9,5 g) se disolvieron en la mínima cantidad de metanol y se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se concentró a vacío, para dar el compuesto del título (cuantitativo) como un sólido blanco. LCMS (pH 10). Tiempo de retención 0,99 minutos; MS (*m/z*) 308 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 5 (Método General 2)

Ácido 2-amino-4-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

A una solución del Intermedio 3 (450 mg, 1,1 mol) en EtOH:THF (1:1 10 mL) se añadió una solución acuosa de NaOH (2M, 10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una noche y al completarse (mediante monitorización por LCMS) los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se redisolvió en agua, después la solución se ajustó a pH 6 por adición de HCl (2M). El precipitado resultante se filtró y se secó en un horno de sinterización durante 12 h, para dar el compuesto del título (380 mg) como un sólido blanco. LCMS (pH 10) Tiempo de retención 0,89 minutos; MS (*m/z*) 380 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 6 (Método General 3)

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-amino-5-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilcarbamoil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

DIPEA (600 μL, 3,97 mmol) se añadió a una disolución agitada el Intermedio 5 (0,5 g, 1,32 mmol), 2-amino-2-metilpropan-1-ol (140 mg, 1,5 mmol) y HATU (0,75 g, 1,97 mol) en DMF (4 mL). Después de 15 minutos, la mezcla se dividió entre EtOAc y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, después se secó y se recristalizó de Et<sub>2</sub>O. Los cristales se filtraron, después se lavaron con Et<sub>2</sub>O y se secó en un horno de sinterización, para dar el compuesto del título (0,59 g) como un sólido crema. LCMS (pH 10) Tiempo de retención 1,22 minutos; MS (*m/z*) 451 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 7

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

A una solución del Intermedio 6 (0,54 g, 1,2 mmol), agitando en DMF (6 mL) a 0°C, se añadió el reactivo de Burgess (0,4 g, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después de ese tiempo el análisis por LCMS mostró casi completado. Una alícuota adicional del reactivo de Burgess (0,14 g) se añadió, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas adicionales, después de las cuales el análisis por LCMS mostró total conversión al producto. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, después se secó y se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexano (5:2), seguido por recristalización desde Et<sub>2</sub>O. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron en un horno de sinterización, para dar el compuesto del título (0,17 g) como un sólido blanco. LCMS (pH 10) Tiempo de retención 1,37 minutos; MS (*m/z*) 433 [M+H]<sup>+</sup>.



## Intermedio 8

5-(4,4-dimetil-5H-oxazol-2-il)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamina

Preparado a partir del Intermedio 7 mediante el Método General 1, para dar el compuesto del título (cuantitativo) como un sólido blanco. LCMS (pH 10) Tiempo de retención 0,89 minutos; MS (*m/z*) 333 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Intermedio 9 (Método General 4)

Éster etílico del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico

Al Intermedio 4 (4 g, 0,01 mol), agitando en DMF (150 mL), se añadieron 4-metoxi-2-metilfenil isocianato (1,5 mL, 0,01 mol) y DIPEA (2 mL, 0,02 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se concentró después a vacío. Una alícuota se purificó por HPLC preparativo, para dar el compuesto del título (75 mg) como un sólido blanco; el residuo crudo se utilizó en los pasos posteriores sin purificación adicional.  $\delta_H$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 8,00 (1H, s ancho), 7,78 (1H, s), 7,03 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 6,77 (1H, m), 6,69 (1H, dd, *J* 8,4, 2,9 Hz), 6,51 (2H, s ancho), 4,29 (2H, c, *J* 7,1 Hz), 3,72 (3H, s), 3,54-3,44 (8H, m ancho), 2,13 (3H, s), 1,31 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (pH 10) Tiempo de retención 1,90 minutos; MS (*m/z*) 471 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 10

## 15 Ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del Intermedio 9 (3 g, 6,4 mmol) mediante el Método General 2 para dar el compuesto del título (2 g) como un sólido blanco. MS (*m/z*) 433 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 11

Éster etílico del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico

20 Preparado a partir del Intermedio 4 y 4-metoxifenilisocianato mediante el Método General 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>13</sup>C  $\delta$  (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 171,65, 162,60, 160,54, 159,64, 155,32, 154,73, 133,60, 127,71, 124,13, 121,41 (2C), 113,30 (2C), 106,19, 60,79, 54,73, 47,93 (2C), 43,38 (2C), 13,73. LCMS (pH 10) Tiempo de retención 1,91 minutos; MS (*m/z*) 457 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 12

## 25 Ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del Intermedio 11 mediante el Método General 2 para dar el compuesto del título (63%) como un sólido blanco. LCMS (pH 10) Tiempo de retención 0,48 minutos; MS (*m/z*) 429 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedios 13 a 22 (Método General 5)

30 A una solución del Intermedio 10 o el Intermedio 12 (0,70 mmol) en DMF (2 mL) se añadió la amina hidroxil sustituida apropiada (0,84 mmol), seguido por HATU (1,05 mmol) y DIPEA (1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (0-10% MeOH:DCM) para rendir el compuesto del título.

Intermedio	Nombre del Compuesto	LCMS	
		Tiempo de retención	(M <sup>+</sup> )
13	(2-hidroxi etil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico	1,08	472,1
14	(2-hidroxi etil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico	1,42	486,1
15	(1-hidroxiciclopentilmetil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico	1,56	526,1
16	(1-hidroxiciclopentilmetil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-carboxílico	1,58	540,2
17	(2-hidroxipropil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-5-	1,05	486,1

	carboxílico		
18	(2-hidroxiopropil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-carboxílico	1,50	500,1
19	(2-hidroxi-3-metilbutil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-carboxílico	1,36	514,1
20	(2-hidroxi-3-metilbutil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-carboxílico	1,72	528,1
21	(2-hidroxi-1-metiletil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-carboxílico	1,47	500,1
22	(2-hidroxi-1-metiletil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-carboxílico	1,10	486,0

## Intermedio 23

(2-hidroxi-1,1-dimetil) amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil) piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*] pirimidin-5-carboxílico

- 5 A una solución del Intermedio 10 (0,2 g, 0,45 mmol) en DMF (15 mL) se añadieron 2-amino-2-metilpropan-1-ol (68  $\mu$ L, 1,13 mmol), HOBt (76 mg, 0,50 mmol), EDC (95 mg, 0,50 mmol) y DIPEA (313  $\mu$ L, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, concentrándose después a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/EtOAc 0-10%, para dar el compuesto del título (135 mg) como un sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8,00 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,03 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 6,77 (1H, m); 6,69 (1H, dd, *J* 8,6, 2,9 Hz), 6,40 (2H, s ancho), 4,89 (1H, t, *J* 5,8 Hz), 3,72 (3H, s), 3,48 (8H, m ancho), 3,31 (6H, s), 2,12 (2H, s), 1,31 (3H, s). LCMS (pH 10) Tiempo de retención 1,28 minutos; MS (*m/z*) 514 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1

(4-metoxi-2-metilfenil) amida del ácido 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il] piperazin-1-carboxílico

- 15 DDQ (33 mg, 0,15 mmol) y PPh<sub>3</sub> (38 mg, 0,15 mmol) se agitaron en DCM (10 mL) en un matraz secado en el horno durante 3 minutos, seguido por la adición del Intermedio 23 (50 mg, 0,09 mmol). Se formó un precipitado amarillo y se añadieron unas gotas de DMF para ayudar a la solubilidad. La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La reacción no pudo completarse, pero el compuesto del título (11 mg) se aisló como un sólido blanco por HPLC preparativo (Método analítico 1).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,99 (1H, s ancho), 7,55 (1H, s ancho), 7,03 (1H, d ancho, *J* 8,3 Hz), 6,77 (1H, s ancho), 6,70 (1H, d ancho, *J* 7,1 Hz), 6,44 (2H, s ancho), 4,10 (2H, s ancho), 3,72 (3H, s ancho), 3,52 (4H, m ancho), 3,46 (4H, m ancho), 2,12 (3H, s ancho), 1,31 (6H, s ancho). LCMS (pH 10) Tiempo de retención 2,26 minutos; MS (*m/z*) 496 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplos 2 a 11 (Método General 6)

- 25 El isocianato apropiado (1,5 eq., 0,12 mmol) se añadió a un tubo de reacción. Se preparó una solución del Intermedio 8 (300 mg) en DMF (10 mL) y DIPEA (0,28 mL) y una alícuota de esta solución (1 mL) se añadió al tubo. El tubo se cubrió con parafilm y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó por LCMS, después se filtró a través de un acrodisk en un vial de presentación de HPLC, lavando con DMF (0,2 mL) en un segundo vial. La mezcla de reacción se purificó utilizando el Método Analítico 1. La fracción de producto se evaporó, después se transfirió en MeCN/agua a un vial de presentación y se liofilizó, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Método	Nombre del Compuesto	LCMS		
		Método	Tiempo de retención	(M <sup>+</sup> )
2	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxifenil) piperazin-1-carboxamida	2	1,68	482,8
3	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-	2	2,10	596,6

	4-il]- <i>N</i> -(2-fluoro-4-iodofenil) piperazin-1-carboxamida			
4	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(2-cianofenil) piperazin-1-carboxamida	2	1,74	477,8
5	4-({4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il] piperazin-1-carbonil} amino) benzoato de etilo	2	1,96	524,8
6	<i>N</i> -(4-acetilfenil)-4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il] piperazin-1-carboxamida	2	1,66	494,8
7	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -( <i>p</i> -tolil) piperazin-1-carboxamida	2	1,86	466,8
8	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -[4-(difluorometoxi) fenil] piperazin-1-carboxamida	2	1,93	518,8
9	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(tien-3-il) piperazin-1-carboxamida	2	1,66	458,6
10	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(1-metilindolin-5-il) piperazin-1-carboxamida	2	1,72	507,6
11	4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5 <i>H</i> -oxazol-2-il) tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(1-metilindol-5-il) piperazin-1-carboxamida	2	1,79	505,8

## Método General 7

- 5 A una solución del apropiado intermedio amida hidroxilada (0,53 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (1,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó después utilizando una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Al residuo crudo se le añadió metanol (5 mL) y NaOH (0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró después y se purificó por cromatografía en columna (sílica 100-200 mesh, 5-10% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título.

## Método General 8

- 10 A una solución del intermedio amida hidroxilada apropiado (0,47 mmol) en DCM (3 mL) a -78°C se añadió DAST (2,38 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (2,61 mmol) se añadió, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20. La mezcla de reacción se diluyó después con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (100-200 mesh, 5-10% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título.
- 15

## Ejemplos 12 a 21

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el Método General indicado

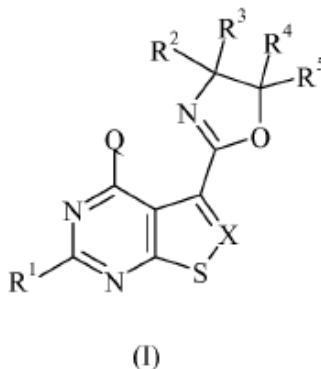
Ejemplo	Nombre del compuesto	Método General	LCMS	
			Método	(M <sup>+</sup> )
12	4-[2-amino-5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxifenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	454,2
13	4-[2-amino-5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno-[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxi-2-metilfenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	468,2
14	4-[2-amino-5-(4-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxifenil) piperazin-1-carboxamida	8	3	508,2
15	4-[2-amino-5-(4-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxi-2-metilfenil) piperazin-1-carboxamida	8	3	522,1
16	4-[2-amino-5-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxifenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	468,1

## ES 2 639 293 T3

<b>17</b>	4-[2-amino-5-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoksi-2-metilfenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	482,2
<b>18</b>	4-[2-amino-5-(5-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxifenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	496,2
<b>19</b>	4-[2-amino-5-(5-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoksi-2-metilfenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	510,3
<b>20</b>	4-[2-amino-5-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoksi-2-metilfenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	482,2
<b>21</b>	4-[2-amino-5-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-4-il]- <i>N</i> -(4-metoxifenil) piperazin-1-carboxamida	7	3	468,1

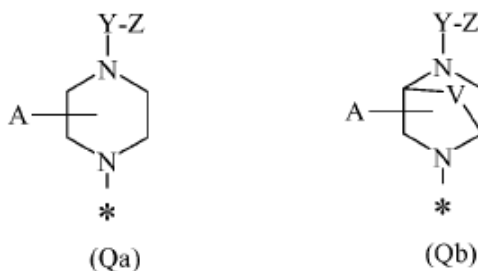
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



5 en donde

Q representa un grupo de fórmula (Qa) o (Qb):



en el que el asterisco (\*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

V representa -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

10 X representa C-R<sup>6</sup> o N;

Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de -C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-;

Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, arilo, alquil (C<sub>1-6</sub>) heterocicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>) alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>3-7</sub>), oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxo(C<sub>1-3</sub>), alcoxiarilo(C<sub>1-6</sub>), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi(C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonylo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino(C<sub>1-6</sub>), arilamino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>2-6</sub>, *N*-[alcoxycarbonil(C<sub>1-6</sub>)]-*N*-alquil(C<sub>1-6</sub>)amino, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, carboxi, alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo(C<sub>1-6</sub>), aminosulfonylo, alquilaminosulfonylo C<sub>1-6</sub> y dialquilaminosulfonylo(C<sub>1-6</sub>);

A representa hidrógeno o trifluorometilo; o A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -COR<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; o R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, arilalquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, arilalquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquilendioxo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>,

alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino(C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, aril alcoxicarbonilamino(C<sub>1-6</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, arilaminocarbonilamino, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxy, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, di alquilaminocarbonil(C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> y di alquilaminosulfonilo(C<sub>1-6</sub>);

5 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>3</sup> representa hidrógeno; o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, un alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, arilalquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxy, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, di alquilaminocarbonilo(C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> y di alquilaminosulfonilo(C<sub>1-6</sub>); o

15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, representan cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

20 R<sup>5</sup> representa hidrógeno; o R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, un alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, arilalquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroheterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxy, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, di alquilaminocarbonilo(C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> y di alquilaminosulfonilo(C<sub>1-6</sub>); o

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, representan cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

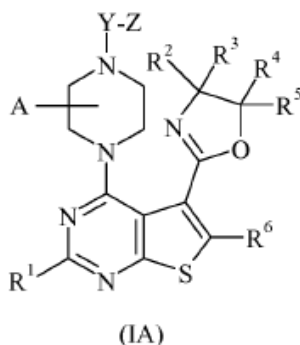
30 R<sup>a</sup> representa hidrógeno; o R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub> y oxo;

35 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un cicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, arilalquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; siendo los sustituyentes opcionales en R<sup>b</sup> seleccionados independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, di alquilamino(C<sub>1-6</sub>), y alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>; y siendo los sustituyentes opcionales en R<sup>c</sup> seleccionados independientemente de alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo o homopiperazín-1-ilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), ciano, oxo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, amino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub> alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo;

45 R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, oxo, alquil carboniloxi C<sub>2-6</sub> y di alquilamino(C<sub>1-6</sub>); y

R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>.

50 2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 representado por la fórmula (IA), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



en donde Y, Z, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son como se definieron en la reivindicación 1.

5 4. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

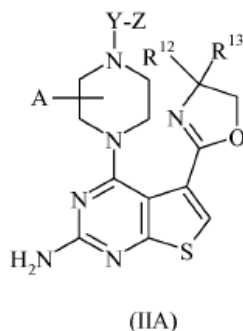
10 5. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

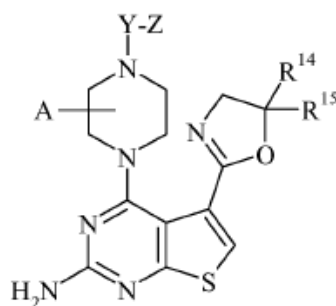
15 6. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores representado por la fórmula (IIA), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



en donde Y, Z y A son como se definieron en la reivindicación 1; y

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 7. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 representado por la fórmula (IIB), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:

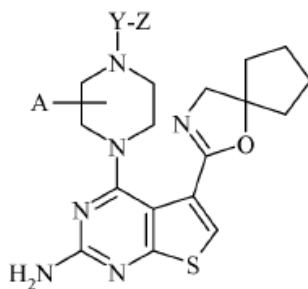


(IIB)

en donde Y, Z y A son como se definieron en la reivindicación 1; y

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

8. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 representado por la fórmula (IIC), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



(IIC)

en donde Y, Z y A son como se definieron en la reivindicación 1.

9. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Y representa -C(O)N(R<sup>7</sup>)-, en el que R<sup>7</sup> es como se definió en la reivindicación 1.
10. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Z representa arilo, heteroheterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>.
11. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde A representa hidrógeno; o A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es como se definió en la reivindicación 1.
12. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:
- (4-metiloxi-2-metilfenil)amida del ácido 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxílico;
- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(2-cianofenil) piperazin-1-carboxamida;
- 4-({4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il] piperazin-1-carbonil}amino)benzoato de etilo;
- N*-(4-acetilfenil)-4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(*p*-tolil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-difluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboxamida;



- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(tien-3-il) piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(1-metilindolin-5-il)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4,4-dimetil-5*H*-oxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(1-metilindol-5-il)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
- 5 4-[2-amino-5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazin-1-carboxamida;
- 10 4-[2-amino-5-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(5-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
- 15 4-[2-amino-5-(5-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazin-1-carboxamida;
- 4-[2-amino-5-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazin-1-carboxamida; y
- 4-[2-amino-5-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida.
13. Un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.
- 20 14. Un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune; una enfermedad viral; o rechazo del trasplante de un órgano o célula.
- 25 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.