

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 942**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076832**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14808638 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3080109**

54 Título: **Derivados de triazolopiridina como moduladores de la actividad de TNF**

30 Prioridad:

**09.12.2013 GB 201321742**

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

**13.11.2019**

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER y  
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 730 942 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 triazolopiridina como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados condensados de triazol, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina sustituidos farmacológicamente activos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF $\alpha$  y son en consecuencia beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, 10 trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

TNF $\alpha$  es el miembro prototípico de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) de proteínas que comparten una función primaria de regulación de la supervivencia celular y muerte celular. Una característica estructural común a todos los miembros conocidos de la superfamilia de TNF es la formación de complejos triméricos que se unen con, 15 y activan, receptores de la superfamilia de TNF específicos. A modo de ejemplo, TNF $\alpha$  existe en formas solubles y transmembrana y señales a través de dos receptores, conocidos como TNFR1 y TNFR2, con criterios de valoración funcionales distintos.

Ya están disponibles en el mercado diversos productos capaces de modular la actividad de TNF $\alpha$ . Todos están 20 aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados en la actualidad son macromoleculares y actúan inhibiendo la unión de TNF $\alpha$  humano con su receptor. Los inhibidores de TNF $\alpha$  macromoleculares típicos incluyen anticuerpos anti-TNF $\alpha$ ; y proteínas de fusión de receptores de TNF $\alpha$  solubles. Los ejemplos de anticuerpos anti-TNF $\alpha$  disponibles en el mercado incluyen anticuerpos completamente humanos tales como adalimumab (Humira®) y golimumab 25 (Simponi®), anticuerpos quiméricos tales como infliximab (Remicade®), y fragmentos Fab' pegilados tales como certolizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión del receptor de TNF $\alpha$  disponible en el mercado es etanercept (Enbrel®).

Miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo TNF $\alpha$  en sí mismo, están implicados en una diversidad de funciones 30 fisiológicas y patológicas que se cree que desempeñan un papel en una serie de condiciones de importancia médica significativa (véase, por ejemplo, M.G. Tansey y D.E. Szymkowski, *Drug Discovery Today*, 2009, 14: 1082-1088; y F.S. Carneiro *et al.*, *J. Sexual Medicine*, 2010, 7, 3823-3834).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son potentes moduladores de la actividad de TNF $\alpha$ , son 35 por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones 40 farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos. En una realización alternativa, determinados compuestos de la presente invención pueden ser útiles para acoplar con un fluoróforo para proporcionar conjugados fluoescuentes que pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo un ensayo de polarización de fluorescencia) 45 para detectar compuestos farmacológicamente activos.

Las solicitudes de patente internacional relacionadas WO 2013/186229 (publicada el 19 diciembre de 2013), WO 50 2014/009295 (publicada el 16 enero de 2014) y WO 2014/009296 (publicada también el 16 enero de 2014) describen derivados de imidazol condensados que son moduladores de la actividad de TNF $\alpha$  humano.

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela o sugiere la clase estructural precisa de derivados de triazolopiridina que se proporcionan en la presente invención.

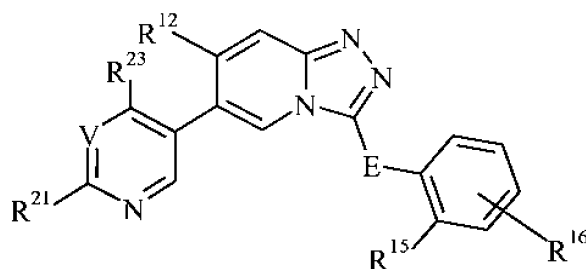
Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia 55 a TNF $\alpha$  cuando se ensaya en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se ensayan en ese ensayo, los compuestos de la presente invención exhiben un valor de CI<sub>50</sub> de 50  $\mu$ M o menos, generalmente de 20  $\mu$ M o menos, habitualmente de 5  $\mu$ M o menos, típicamente de 1  $\mu$ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferentemente de 20 nM o menos (la persona experta entenderá que una cifra inferior de CI<sub>50</sub> representa un compuesto más activo).

60 Ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan potentemente la actividad de TNF $\alpha$  en una línea celular informadora derivada de HEK-293 comercialmente disponible conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta es una línea celular transfectada estable HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria segregada) bajo el control del promotor mínimo IFN $\beta$  fusionado a cinco sitios de unión NF- $\kappa$ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración por TNF $\alpha$ . Cuando se ensayan en el bioensayo de HEK- 65 293, también denominado en el presente documento ensayo génico informador, ciertos compuestos de la presente

invención exhiben un valor de  $Cl_{50}$  de 50  $\mu\text{M}$  o menos, generalmente de 20  $\mu\text{M}$  o menos, habitualmente de 5  $\mu\text{M}$  o menos, típicamente de 1  $\mu\text{M}$  o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferentemente de 20 nM o menos (al igual que antes, la persona experta entenderá que una cifra inferior de  $Cl_{50}$  representa un compuesto más activo).

5 El documento WO 2008/045393 describe compuestos útiles para la profilaxis y tratamiento de enfermedades mediadas por proteína quinasa, incluyendo inflamación y afecciones relacionadas. Los compuestos inhiben enfermedades mediadas por p38 MAP quinasa tales como artritis reumatoide, psoriasis y otros trastornos inflamatorios.

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



(IIB)

15 En donde

E representa  $-\text{CH}_2-$ ;

V representa C- $R^{22}$  o N;

$R^{12}$  representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;

20  $R^{15}$  representa difluorometoxi;

$R^{16}$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi o amino;

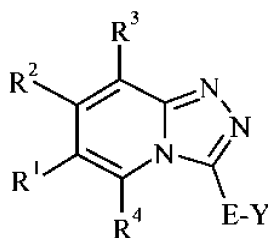
$R^{21}$  representa hidroxialquilo ( $C_{1-6}$ ); o  $R^{21}$  representa heterocicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , oxo y carboxi;

25  $R^{22}$  representa hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{23}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo o alcoxi  $C_{1-6}$ ; y

los grupos heterocicloalquilo referidos anteriormente se seleccionan entre oxetaniilo, azetidiniilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiraniilo, cromaniilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepaniilo, oxazepaniilo, diazepaniilo, tiadiazepaniilo y azocaniilo.

35 También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo:



(I)

en donde

40 E representa un enlace covalente; o E representa  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$  o  $-\text{N}(\text{R}^5)-$ ; o E representa una cadena de alquilenilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

Y representa cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo, heterocicloalquilo  $C_{3-7}$  o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

45  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxí, trifluorometilo,

- trifluorometoxi, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -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>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -SO(NR<sup>b</sup>)R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heterobicioalquilo C<sub>4-9</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicioalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 5 R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 10 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 tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 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>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo (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 tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están 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 u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 15 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 tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y
- 20 R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 25 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en terapia.
- Un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, , puede usarse en el tratamiento y/o prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador para función de TNF $\alpha$ .
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.
- 35 Donde cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IIB) anterior se indica que está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, tales grupos estarán sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes.
- 40 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIB) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos para el uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen principios estándar subyacentes a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de uso en 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, donde los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario y sales de meglumina.
- 45 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IIB) anterior. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (IIB) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.
- 60 En el presente documento también se desvelan cocrisales de los compuestos anteriores. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde están presentes componentes moleculares neutros dentro de un compuesto cristalino en una proporción estequiométrica definida. La preparación de cocrisales farmacéuticos hace posible que se hagan modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus
- 65

propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica pretendida (véase *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocrystal, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

5 En el presente documento también se desvelan profármacos de los compuestos de fórmula (IIB) anterior. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula (IIB) que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (IIB). Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

15 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificados, por ejemplo grupos alquilo C<sub>1-4</sub>. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y propilo de cadena lineal o ramificado, grupos butilo y pentilo. Los 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.

20 La expresión "cadena de alquileo C<sub>1-4</sub>" se refiere a una cadena de alquileo divalente lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Los grupos alqueno C<sub>2-6</sub> adecuados incluyen vinilo y alilo.

25 Los grupos alquino C<sub>2-6</sub> adecuados incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

30 El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado, y pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 El término "cicloalqueno C<sub>4-7</sub>", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente saturado. Los grupos cicloalqueno C<sub>4-7</sub> adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

El término "bicicloalquilo C<sub>4-9</sub>", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado. Los grupos bicicloalquilo típicos incluyen biciclo[3,1,0]hexanilo, biciclo[4,1,0]heptanilo y biciclo[2,2,2]octanilo.

40 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos monovalentes derivados de un anillo aromático individual o anillos aromáticos condensados múltiples. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

45 Los grupos arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

50 La expresión "heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahydropiranilo, cromano, tetrahydrotiopirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo.

55 La expresión "heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, dihydropiranilo, dihydrotiopirano y 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo.

60 El término "heterobicicloalquilo C<sub>4-9</sub>" como se usa en el presente documento corresponde a bicicloalquilo C<sub>4-9</sub> en donde uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterobicicloalquilo típicos incluyen 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 6-azabicyclo[3,2,0]heptanilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilo, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,2]octanilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilo, 3-oxa-

7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y 3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonanilo.

El término "espiroheterocicloalquilo C<sub>4-9</sub>", como se usa en la presente memoria, se refiere a sistema anular bicíclico saturado que contiene 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en que los dos anillos están unidos mediante un átomo común. Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro-[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un anillo individual o anillos condensados múltiples, en donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y grupos cromenilo.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

Donde los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, estos pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Donde los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La Fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH<sub>2</sub>C=O) ↔ enol (CH=CHOH) o tautómeros de amida (NHC=O) ↔ hidroxiiimina (N=COH). La Fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa.

Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede de hecho estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por lo tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como átomo de <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (deuterio) o <sup>3</sup>H (tritio), preferiblemente <sup>1</sup>H. De forma análoga, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como átomo de <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, preferiblemente <sup>12</sup>C.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula (I) como se representó anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, en donde

R<sup>1</sup> representa halógeno o ciano; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, heterobicycloalquilo C<sub>4-9</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilarilo (C<sub>1-6</sub>)-, heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalquenilheteroaril (C<sub>4-7</sub>)-, bicycloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicycloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroarilo o espiroheterocicloalquilheteroaril (C<sub>4-9</sub>)-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

Donde los compuestos de acuerdo con la invención comprenden una cadena de alquileo opcionalmente sustituido lineal o ramificada, los valores típicos de los mismos incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-), (metil)metileno, etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, tales cadenas están sin sustituir, está monosustituido o disustituido. Normalmente, tales cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están sin sustituir. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, tales cadenas están disustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxi-alcoxi (C<sub>1-6</sub>), trifluorometoxi,

amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, carboxi, benciloxycarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>).

5 Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen flúor, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, carboximetoxi, amino, acetilamino, carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

10 Varias realizaciones y aspectos de los compuestos de fórmula (I) desvelados en este documento se establecen posteriormente.

En una primera realización, E representa un enlace covalente, en donde el entero Y está unido directamente al anillo de triazol.

15 En una segunda realización, E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-. En un primer aspecto de esa realización, E representa -O-. En un segundo aspecto de esa realización, E representa -S-. En un tercer aspecto de esa realización, E representa -S(O)-. En un cuarto aspecto de esa realización, E representa -S(O)<sub>2</sub>-. En un quinto aspecto de esa realización, E representa -N(R<sup>5</sup>)-.

20 En una tercera realización, E representa una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. En un primer aspecto de esa realización, E representa un engarce de metileno (-CH<sub>2</sub>-) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, E representa un engarce de (metil)metileno opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, E representa un engarce de (etil)metileno opcionalmente sustituido.

25 En general, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R<sup>5</sup>)-; o E representa una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

Normalmente, E representa -N(R<sup>5</sup>)-; o E representa una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

30 Adecuadamente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R<sup>5</sup>)-; o E representa metileno (-CH<sub>2</sub>-), (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 En general, E representa -N(R<sup>5</sup>)-; o E representa metileno (-CH<sub>2</sub>-) o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, E representa -N(R<sup>5</sup>)- o metileno opcionalmente sustituido.

40 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el engarce representado por E incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxi-alcoxi (C<sub>1-6</sub>), trifluorometoxi, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

45 Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en el engarce representado por E incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, carboximetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

Un ejemplo particular de un sustituyente típico en E es hidroxilo.

50 Los valores típicos de E incluyen -N(R<sup>5</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -CH(OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)-, -CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH(NHCOCH<sub>3</sub>)-, -CH(CO<sub>2</sub>H)-, -CH(CO<sub>2</sub>bencilo)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)(OH)- y -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-; o E pueden representar un enlace covalente.

55 Los valores adecuados de E incluyen -N(R<sup>5</sup>)-, -CH<sub>2</sub>- y -CH(OH)-. En una realización, E representa -N(R<sup>5</sup>)-. En otra realización, E representa -CH<sub>2</sub>-. En una realización adicional, E representa -CH(OH)-.

En otra realización, E representa -CH(OCH<sub>3</sub>)-.

En otra realización, E representa -CH(NH<sub>2</sub>)-.

60 En una realización adicional, E representa -CH(CH<sub>3</sub>)-. En un aspecto particular de esa realización, la unión -CH(CH<sub>3</sub>)- representada por E está en configuración estereoquímica (S).

En una realización adicional, E representa -C(CH<sub>3</sub>)(OH)-.

En general, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Normalmente, Y representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 En una primera realización, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> disustituido.

15 En una segunda realización, Y representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa arilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa arilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa arilo disustituido.

20 En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> disustituido.

25 En una cuarta realización, Y representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heteroarilo disustituido.

Adecuadamente, Y representa benzociclobutenilo, fenilo, tienilo, tiazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Adecuadamente, Y representa fenilo, tienilo o tiazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, Y representa fenilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

35 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Y incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo (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>, 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>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> y dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>).

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen halógeno, ciano y difluorometoxi.

45 Ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales del resto Y incluyen difluorometoxi.

50 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metil-sulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares del resto Y incluyen flúor, cloro, ciano y difluorometoxi.

55 Ejemplos adecuados de sustituyentes particulares del resto Y incluyen difluorometoxi.

60 Los valores típicos de Y incluyen benzociclobutenilo, fenilo, fluorofenilo (incluyendo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (incluyendo 2-clorofenilo, 3-clorofenilo y 4-clorofenilo), difluorofenilo (incluyendo 2,6-difluorofenilo), (cloro)(fluoro)fenilo (incluyendo 5-cloro-2-fluorofenilo y 2-cloro-5-fluorofenilo), diclorofenilo (incluyendo 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo), metilfenilo (incluyendo 4-metilfenilo), dimetilfenilo (incluyendo 2,5-dimetilfenilo y 2,6-dimetilfenilo), (trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometil)fenilo], (cloro)(trifluorometil)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(trifluorometil)fenilo], (metil)-(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo], bis(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2,5-bis(trifluorometil)fenilo], metoxifenilo (incluyendo 2-metoxifenilo), (difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)fenilo y 3-(difluorometoxi)fenilo], (difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo y 2-(difluorometoxi)-6-fluorofenilo], (cloro)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo y 6-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo], (ciano)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo



6-ciano-2-(difluorometoxi)fenil], (trifluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometoxi)-fenilo], metilsulfoniloxifenilo, (amino)(cloro)fenilo (incluyendo 5-amino-2-clorofenilo), metiltienilo (incluyendo 3-metiltien-2-ilo), metiltiazolilo (incluyendo 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo), (cloro)(metil)tiazolilo (incluyendo 5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-ilo), dimetiltiazolilo (incluyendo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo) y piridinilo (incluyendo piridin-3-ilo y piridin-4-ilo).

5 Los valores seleccionados de Y incluyen diclorofenilo, dimetilfenilo, (difluorometoxi)-fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, metilsulfoniloxifenilo, metiltienilo y dimetiltiazolilo.

En una realización, Y representa 2,5-diclorofenilo.

10 En otra realización, Y representa 2,5-dimetilfenilo.

En una realización particular, Y representa 2-(difluorometoxi)fenilo.

15 En otra realización, Y representa (difluorometoxi)(fluoro)fenilo.

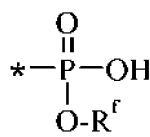
En otra realización, Y representa 3-metiltien-2-ilo.

En otra realización, Y representa 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo.

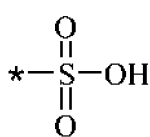
20 Adecuadamente, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilarilo (C<sub>1-6</sub>)-, heteroaril-heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalquenil (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroarilo o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alquenilo C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-oxi, alquilendioxo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxiamino C<sub>1-6</sub>, alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), [alcoxi (C<sub>1-6</sub>)](hidroxil)alquilamino (C<sub>1-6</sub>), [alquiltio (C<sub>1-6</sub>)](hidroxil)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[dialquilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), (hidroxil)[cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), oxoheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilheteroarilamino (C<sub>1-6</sub>), heteroaril-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilheteroaril (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilcarbonil (C<sub>2-6</sub>)]amino, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquencilcarbonilamino C<sub>3-6</sub>, bis[alquencilcarbonil (C<sub>3-6</sub>)]amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[cicloalquilcarbonil (C<sub>3-7</sub>)]amino, alcoxycarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, bis[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquilamino (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilcarbonilo (C<sub>3-7</sub>), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcoxycarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminocarbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[N-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

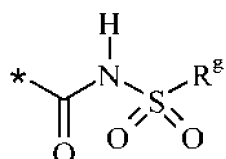
50 Mediante la expresión "resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico" se pretende cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que se reconocerá por un sistema biológico como que es similar a, y por tanto capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes se representa por N.A. Meanwell en J. Med. Chem., 2011, 54, 2529-2591 (consúltese en particular las Figuras 25 y 26). Un isómero de ácido carboxílico alternativo se describe en N Pemberton *et al.* en ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Ejemplos típicos de restos de isómero o profármaco de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xliv):



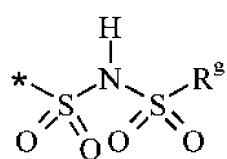
(i)



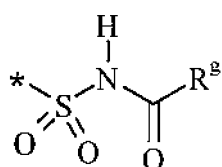
(ii)



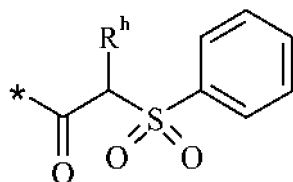
(iii)



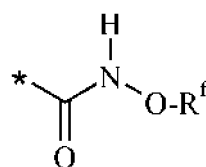
(iv)



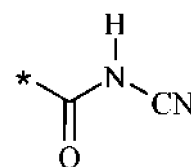
(v)



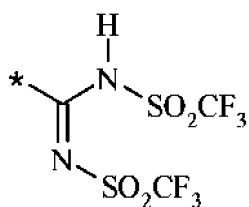
(vi)



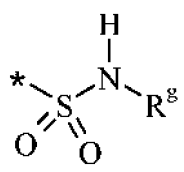
(vii)



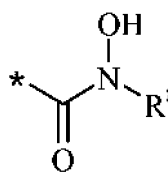
(viii)



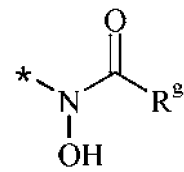
(ix)



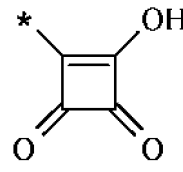
(x)



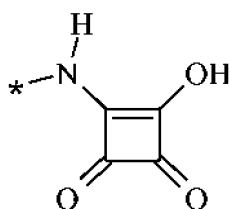
(xi)



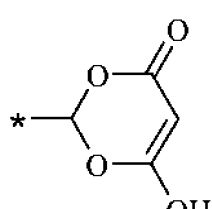
(xii)



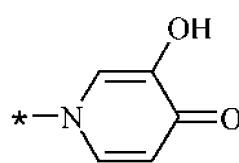
(xiii)



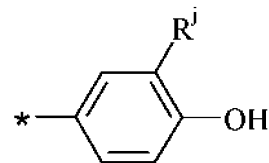
(xiv)



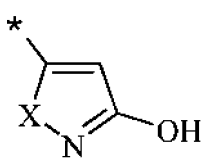
(xv)



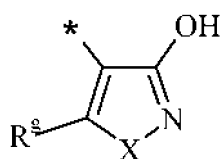
(xvi)



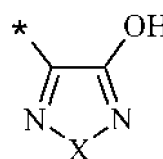
(xvii)



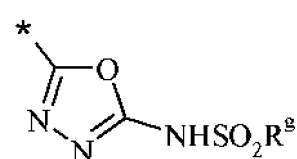
(xviii)



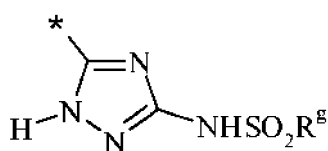
(xix)



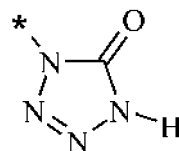
(xx)



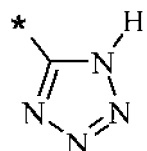
(xxi)



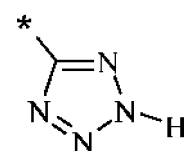
(xxii)



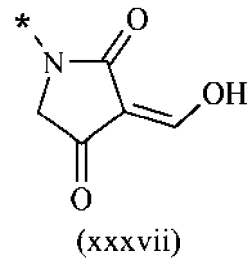
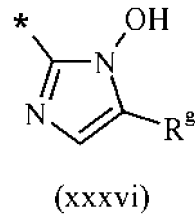
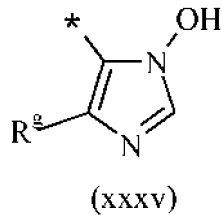
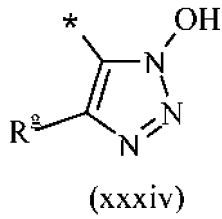
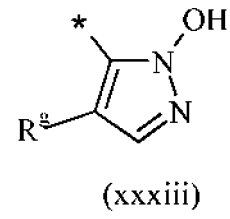
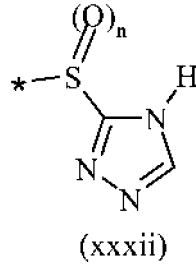
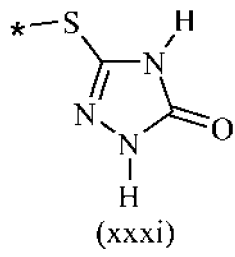
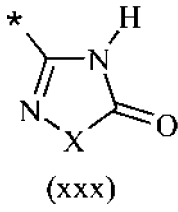
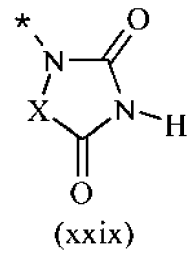
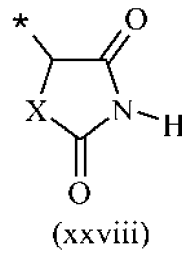
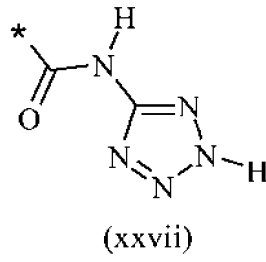
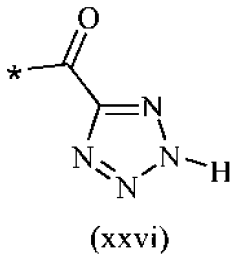
(xxiii)



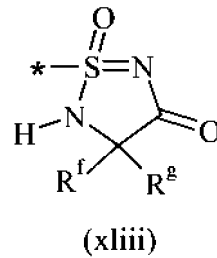
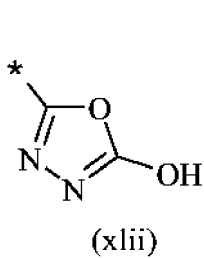
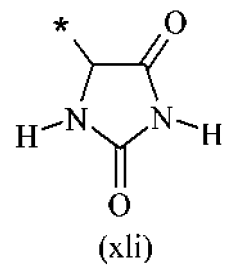
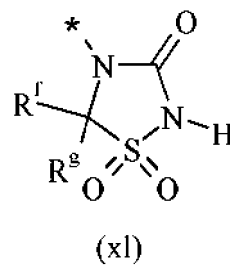
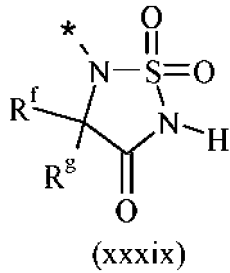
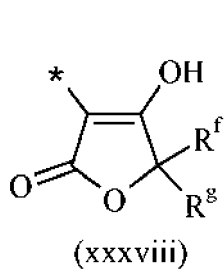
(xxiv)



(xxv)



5



10 en donde

el asterisco (\*) representa el sitio de unión al resto de la molécula;  
n es cero, 1 o 2;

15 X representa oxígeno o azufre;

R<sup>f</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; R<sup>h</sup> representa hidrógeno, ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> es como se ha definido anteriormente; y R<sup>i</sup> representa hidrógeno o halógeno.

5 En una realización, n es cero. En otra realización, n es 1. En una realización adicional, n es 2.

En una realización, X representa oxígeno. En otra realización, X representa azufre.

10 En una realización, R<sup>f</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>f</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, en especial, metilo. En una realización adicional, R<sup>f</sup> es -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

15 En una realización, R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, en especial, metilo. En otra realización, R<sup>g</sup> representa trifluorometilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa trifluorometilo. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

20 En una realización, R<sup>h</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>h</sup> representa ciano. En una realización adicional, R<sup>h</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, especialmente metoxicarbonilo.

En una realización, R<sup>i</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>i</sup> representa halógeno, especialmente cloro.

25 En una realización seleccionada, Ω representa tetrazolilo, especialmente un resto tetrazolilo enlazado a C de fórmula (xxiv) o (xxv) como se ha representado anteriormente, en particular, un grupo de fórmula (xxiv) como se ha representado anteriormente.

En otra realización, Ω representa alquilsulfonilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, es decir, un resto de fórmula (iii) como se ha representado anteriormente en el que R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.

30 En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, es decir, un resto de fórmula (x) como se ha representado anteriormente en el que R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.

35 En una realización adicional, Ω representa alquilcarbonilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), es decir, un resto de fórmula (v) como se ha representado anteriormente en el que R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo, carboxi y aminosulfonilo.

40 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metileno-dioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletíl-amino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletíl-amino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletíl-amino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, hidroxietilaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

60 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> incluyen metilsulfonilo, oxo, carboxi y aminosulfonilo.

65 Normalmente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquilheteroaril

(C<sub>4-9</sub>-), heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquenheteroaril (C<sub>3-7</sub>-), heterobicioalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Adecuadamente, R<sup>1</sup> representa halógeno, ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>-), cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquilheteroaril (C<sub>1-6</sub>-), heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicioalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos  
10 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En general, R<sup>1</sup> representa halógeno o ciano; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilarilo (C<sub>1-6</sub>-), heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>-), cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicioalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos  
15 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R<sup>1</sup> representa arilo o heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar  
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

En una segunda realización, R<sup>1</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa bromo.  
25

En una tercera realización, R<sup>1</sup> representa ciano.

En una cuarta realización, R<sup>1</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>.

30 En una quinta realización, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa etilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R<sup>1</sup> representa alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa butinilo opcionalmente sustituido.  
35

En una séptima realización, R<sup>1</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una octava realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.  
40

En una novena realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

En una décima realización, R<sup>1</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa  
45 realización, R<sup>1</sup> representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una undécima realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril- opcionalmente sustituido. En un  
50 primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.

En una duodécima realización, R<sup>1</sup> representa heteroaril-heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>-) opcionalmente sustituido. En un  
aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

55 En una decimotercera realización, R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa  
60 ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

En una decimocuarta realización, R<sup>1</sup> representa cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.  
65

En una decimoquinta realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un

primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

En una decimosexta realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.

En una decimoséptima realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquenil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimooctava realización, R<sup>1</sup> representa heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimonovena realización, R<sup>1</sup> representa espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

En una vigésimo primera realización, R<sup>1</sup> representa bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, bromo, ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; o etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, biciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicciclo[3,1,0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R<sup>1</sup> representa fenilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo o morfolinilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C<sub>2-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino

5 C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, bis[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarboniloxi (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcocicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcocicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcocicarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[*N*-alquil (C<sub>1-6</sub>)]sulfoximinilo.

10 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo, carboxi y aminosulfonilo.

15 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

25 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilsulfonilo, oxo, carboxi y aminosulfonilo.

En una realización particular, R<sup>1</sup> está sustituido con hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>). En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

30 Los valores seleccionados de R<sup>1</sup> incluyen hidrógeno, bromo, ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetil-aminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxi-pirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxi-ciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxi-ciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, diotiomorfolinilpiridinilo, oxidiazepanilpiridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioacetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo,

5 carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo,  
 hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo,  
 (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-  
 piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo,  
 oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo,  
 (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo,  
 (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-piperidinilpirimidinilo,  
 (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxi)piperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo,  
 10 (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,  
 etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,  
 (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,  
 (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-  
 butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-  
 (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,  
 15 (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,  
 etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,  
 acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,  
 hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,  
 metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,  
 20 carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo,  
 trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo,  
 hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo,  
 carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo,  
 carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo,  
 25 (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo,  
 hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo,  
 morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-  
 azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-  
 azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-  
 30 azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo-  
 [2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpiridinilo,  
 carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-  
 azabicyclo-[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-  
 azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-8-  
 35 azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo-  
 [3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-  
 azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-  
 azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-  
 azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo,  
 40 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro  
 [4.5]decanilpirimidinilo.

Valores ilustrativos de R<sup>1</sup> incluyen aminosulfonilfenilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo y morfolinilpirimidinilo.

45 Normalmente, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo u -OR<sup>a</sup>; o R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.

Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>2</sup> incluyen alcocarbonilo C<sub>2-6</sub>.

50 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>2</sup> incluyen etoxicarbonilo.

En una primera realización, R<sup>2</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>2</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa cloro. En una tercera realización, R<sup>2</sup> representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R<sup>2</sup> representa -OR<sup>a</sup>. En una quinta realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R<sup>2</sup> representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

60 Los valores típicos de R<sup>2</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, -OR<sup>a</sup>, metilo y etoxicarboniletilo.

Normalmente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

65 En una primera realización, R<sup>3</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>3</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>3</sup> representa flúor. En una tercera realización, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>3</sup> representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>3</sup> representa etilo.



En una realización particular, R<sup>4</sup> representa hidrógeno.

Adecuadamente, R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo.

5 En una primera realización, R<sup>5</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, en especial, metilo.

10 Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> o R<sup>e</sup>, o en el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, incluyen halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo 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, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>2-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), fenilamino, piridinilamino, 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>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>).

15 Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> o R<sup>e</sup>, o en el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

20 Adecuadamente, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) o heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Los valores seleccionados de R<sup>a</sup> incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>a</sup> incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub> y oxo.

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

35 En una 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> sin sustituir, en especial, 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 sin sustituir, en especial, fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R<sup>a</sup> representa arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, idealmente arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) sin sustituir, especialmente bencilo. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, por ejemplo, dioxoisindolilpropilo.

Los valores específicos de R<sup>a</sup> incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisindolilpropilo.

45 En un aspecto particular, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o 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>), 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 tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Los valores seleccionados de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

55 De manera ilustrativa, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores representativos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, n-propilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>b</sup> incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>) y alcoxycarbonilamino C<sub>2-6</sub>.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>b</sup> incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxycarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxycarbonilamino.

10 Los valores específicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfinoetilo, metilsulfoniloetilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxycarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidinilo, *terc*-butoxycarbonilpirrolidinilo 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>, en especial, metilo.

15 Los valores seleccionados de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

20 Los valores representativos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>c</sup> incluyen alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>c</sup> incluyen acetilo y *terc*-butoxycarbonilo.

25 Los valores específicos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, acetilpiperidinilo y *terc*-butoxycarbonilpiperidinilo,

30 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.

35 Como alternativa, 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, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen 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, alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, amino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo.

45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxi, etoxycarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxycarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

50 Los 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, aminometilazetidín-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, *terc*-butoxycarbonilaminopirrolidín-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, *terc*-butoxycarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxycarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

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

60 Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R<sup>d</sup> incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidínilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>d</sup> incluyen 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>).

65 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R<sup>d</sup> incluyen flúor, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

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> sin sustituir, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *tert*-butilo, en especial, metilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo, metilo sustituido o etilo 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 sin sustituir, en especial, fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional 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, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R<sup>d</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R<sup>d</sup> representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

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

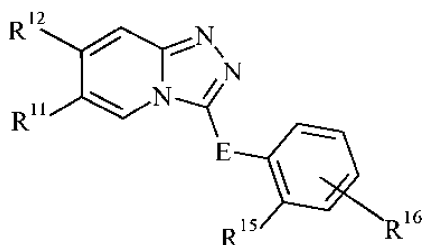
Adecuadamente, R<sup>e</sup> representa arilo o alquilo C<sub>1-6</sub>, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>e</sup> incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, en especial, metilo.

En una realización, R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, por ejemplo, metilo o propilo, en especial, metilo. En otra realización, R<sup>e</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>e</sup> representa arilo sin sustituir, en especial, fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>e</sup> representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En una realización adicional, R<sup>e</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

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

Una subclase de compuestos desvelados en este documento está representada por los compuestos de fórmula (IIA) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



(IIA)

en donde

R<sup>11</sup> representa halógeno o ciano; o R<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalqueno heteroaril (C<sub>3-7</sub>)-, heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, 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>), arilamino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, 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, alcocarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> o dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>); y

E es como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R<sup>11</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquilenodioxo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo (C<sub>1-</sub>

6), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxi-amino C<sub>1-6</sub>, alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), [alcoxi (C<sub>1-6</sub>)](hidroxi)alquilamino (C<sub>1-6</sub>), [alquiltio (C<sub>1-6</sub>)](hidroxi)alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[dialquilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), (hidroxi)[cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), oxoheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilheteroarilamino (C<sub>1-6</sub>), heteroaril-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilheteroaril (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilcarbonil (C<sub>2-6</sub>)]amino, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilcarbonilamino C<sub>3-6</sub>, bis[alquenilcarbonil (C<sub>3-6</sub>)]amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[cicloalquilcarbonil (C<sub>3-7</sub>)]amino, alcoxycarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, bis[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), carboxi-cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilcarbonilo (C<sub>3-7</sub>), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcoxycarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico  $\Omega$  como se define en el presente documento, -alquil (C<sub>1-6</sub>)- $\Omega$ , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminocarbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[N-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R<sup>11</sup> incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metileno-dioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxi)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxi)(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxi)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxi)propilamino, morfoliniletíl-amino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboximetil)-N-metilamino, N-(carboxietil)-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

En general, R<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalquenil (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R<sup>11</sup> representa arilo o heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Se exponen posteriormente realizaciones y aspectos adicionales de compuestos de fórmula (IIA) desvelados en este documento.

En una primera realización, R<sup>11</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa bromo.

En una segunda realización, R<sup>11</sup> representa ciano.

En una tercera realización, R<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa etilo opcionalmente sustituido.

En una cuarta realización, R<sup>11</sup> representa alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa butinilo opcionalmente sustituido.

En una quinta realización, R<sup>11</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R<sup>11</sup> representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R<sup>11</sup> representa heterocicloalquenilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

5 En una octava realización, R<sup>11</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R<sup>11</sup> representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 En una novena realización, R<sup>11</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.

15 En una décima realización, R<sup>11</sup> representa heteroaril-heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

20 En una undécima realización, R<sup>11</sup> representa cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

25 En una duodécima realización, R<sup>11</sup> representa cicloalquenil (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

30 En una decimotercera realización, R<sup>11</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa tetrahidropiraniipiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa tetrahidropiraniipirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa diazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa oxetanil pirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piperidinil-pirazinil- opcionalmente sustituido.

50 En una decimocuarta realización, R<sup>11</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.

55 En una decimoquinta realización, R<sup>11</sup> representa heterocicloalquenil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimosexta realización, R<sup>11</sup> representa heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

60 En una decimoséptima realización, R<sup>11</sup> representa espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimooctava realización, R<sup>11</sup> representa cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

65 En una decimonovena realización, R<sup>11</sup> representa bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R<sup>11</sup> representa bromo o ciano; o R<sup>11</sup> representa etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, 5 ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, biciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, 10 piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinil-pirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3,1,0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanil-pirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar 20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R<sup>11</sup> representa fenilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo o morfolinilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>11</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C<sub>3-7</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, bis[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-amino, carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarboniloxi (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcocarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), 35 alcocarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)] [N-alquil (C<sub>1-6</sub>)]sulfoximinilo.

40 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R<sup>11</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo, carboxi y aminosulfonilo.

45 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R<sup>11</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, 50 morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

55 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R<sup>11</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilsulfonilo, oxo, carboxi y aminosulfonilo.

En una realización particular, R<sup>11</sup> está sustituido con hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>). En un aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

60 Los valores seleccionados de R<sup>11</sup> incluyen bromo, ciano, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 65 (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo,

metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoro-piridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetil-aminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfoni)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropil-pirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxi-pirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletipirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxi-ciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxi-ciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexil-pirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenil-piridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, carboxibiciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metil-sulfoniletipiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletipiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanil-piridinilo, fluorozetanilpirimidinilo, hidroxiozetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxi-pirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetil-pirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluoro-tetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinil-pirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metil-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboxi-metilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonil-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinil-pirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, amino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietil-piperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetil-piperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanil-pirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxo-tiadiazepanilpirimidinilo, hidroxiozetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinil-pirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpiridazininilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicciclo-[2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo-[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2.2.2]octanil-pirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-

azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo.

5 Valores ilustrativos de R<sup>11</sup> incluyen aminosulfonilfenilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo y morfolinilpirimidinilo.

10 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>12</sup> incluyen alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>12</sup> incluyen etoxicarbonilo.

15 En una primera realización, R<sup>12</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>12</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>12</sup> representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R<sup>12</sup> representa cloro. En una tercera realización, R<sup>12</sup> representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R<sup>12</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>12</sup> representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R<sup>12</sup> representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R<sup>12</sup> representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

20 Los valores típicos de R<sup>12</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo y etoxicarboniletilo.

25 Normalmente, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinil-carbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilamino-sulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

30 Los valores típicos de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi y trifluorometoxi.

35 En una primera realización, R<sup>15</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>15</sup> representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>15</sup> representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>15</sup> representa cloro. En una tercera realización, R<sup>15</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>15</sup> representa metilo. En una cuarta realización, R<sup>15</sup> representa trifluorometilo. En una quinta realización, R<sup>15</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>15</sup> representa metoxi. En una sexta realización, R<sup>15</sup> representa difluorometoxi. En una séptima realización, R<sup>15</sup> representa trifluorometoxi.

40 Los valores seleccionados de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Los valores típicos de R<sup>16</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

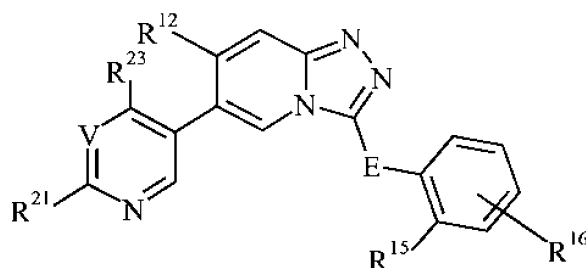
45 En una primera realización, R<sup>16</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>16</sup> representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>16</sup> representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>16</sup> representa cloro. En una tercera realización, R<sup>16</sup> representa ciano. En una cuarta realización, R<sup>16</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>16</sup> representa metilo. En una quinta realización, R<sup>16</sup> representa trifluorometilo. En una sexta realización, R<sup>16</sup> representa difluorometoxi. En una séptima realización, R<sup>16</sup> representa amino.

50 Los valores seleccionados de R<sup>16</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

En una realización particular, R<sup>16</sup> está unido en la posición para del anillo fenilo en relación al número entero R<sup>15</sup>.

55 Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIA) anterior está representado por los compuestos de fórmula (IIB) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:





(IIB)

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente.  
En este documento también se desvelan compuestos de fórmula (IIB) en donde

5

V representa C-R<sup>22</sup> o N;

R<sup>21</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-oxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilamino C<sub>2-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilo C<sub>2-6</sub>, morfolinilalcocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfoximinilo o [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[N-alquil (C<sub>1-6</sub>)]sulfoximinilo; o R<sup>21</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>), bicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>) o espiroheterocicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

15

R<sup>22</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>23</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>; y E, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se han definido anteriormente.

25

Se describen posteriormente realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IIB) desvelados en este documento.

En una realización, V representa C-R<sup>22</sup>. En otra realización, V representa N.

30

Normalmente, R<sup>21</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C<sub>3-7</sub>), 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>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]-amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, morfolinilalcocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o alcocarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>; o R<sup>21</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>), bicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>) o espiroheterocicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35

40

Adecuadamente, R<sup>21</sup> representa heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituido, valores típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo bicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen biciclo[3,1,0]hexanilo, biciclo[4,1,0]heptanilo y biciclo[2,2,2]octanilo, cualquiera de tales grupos puede estar

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituido, valores típicos incluyen oxetano, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano y tiadiazepano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridino opcionalmente sustituido.

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo heterobicioalquilo (C<sub>4-9</sub>) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicio[3,1,0]hexano, 2-oxa-5-azabicio[2,2,1]heptano, 3-azabicio[3,1,1]heptano, 3-azabicio[4,1,0]heptano, 2-oxabicio[2,2,2]octano, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicio[2,2,2]octano, 3-azabicio[3,2,1]octano, 8-azabicio[3,2,1]octano, 3-oxa-8-azabicio[3,2,1]octano, 3,8-diazabicio[3.2.1]octano, 3,6-diazabicio[3,2,2]nonano, 3-oxa-7-azabicio[3.3.1]nonano y 3,9-diazabicio[4.2.1]nonano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C<sub>4-9</sub>) opcionalmente sustituido, valores típicos incluyen 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]-heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano, 2-oxa-6-azaespiro-[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R<sup>21</sup> representa hidroxilo, hidroalquilo (C<sub>1-6</sub>), metoxilo, carboxiciclobutiloxilo, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R<sup>21</sup> representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, bicio[3,1,0]hexano, bicio[4.1.0]heptano, bicio[2.2.2]-octano, oxetano, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, 3-azabicio[3.1.0]-hexano, 2-oxa-5-azabicio[2,2,1]heptano, 3-azabicio[3,1,1]heptano, 3-azabicio[4.1.0]heptano, 2-oxabicio[2,2,2]octano, 3-azabicio[3,2,1]octano, 8-azabicio[3,2,1]octano, 3-oxa-8-azabicio[3,2,1]octano, 3,6-diazabicio[3,2,2]nonano, 3-oxa-7-azabicio[3.3.1]nonano, 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano o 2-azaespiro-[3.3]heptano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R<sup>21</sup> representa piperidino, piperazino o morfolino, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R<sup>21</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, ciano-alquilo (C<sub>1-6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (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>, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxilo, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, morfolinil-alcoxycarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilmetilideno C<sub>2-6</sub>, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]*N*-alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R<sup>21</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo y carboxilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R<sup>21</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, fluorometilo, cloro, bromo, ciano, cianometilo, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, acetilaminometilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxilo, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfoliniletoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilideno, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R<sup>21</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilsulfonilo, oxo y carboxilo.

Normalmente, R<sup>21</sup> representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, metoxilo, isopropoxilo, trifluoroetoxilo, carboxiciclobutiloxilo, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino,

dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietyl)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopropilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, fluorometil-ciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopropilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxi-ciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3,1,0]hexanilo, carboxibiciclo[4,1,0]heptanilo, carboxibiciclo[2,2,2]octanilo, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxi)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidino, tetrazolil-azetidino, hidroxitetrahydrofuranoilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxi-pirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonil-pirrolidino, fluorotetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidino, difluoro-piperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxi)(nitrometil)piperidino, (hidroxi)-(metil)piperidino, (hidroxi)(trifluorometil)piperidino, (hidroximetil)(metil)piperidino, metilsulfonilpiperidino, oxopiperidino, (formil)(metil)piperidino, acetilpiperidino, carboxipiperidino, (carboxi)(fluoro)piperidino, (carboxi)(metil)-piperidino, (carboxi)(etil)piperidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidino, (carboxi)-(hidroxi)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxi)-piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonil-piperidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidino, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidino, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonilpiperidino, (etoxicarbonil)-(fluoro)piperidino, (etoxicarbonil)(metil)piperidino, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidino, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidino, (*n*-butoxicarbonil)-(metil)piperidino, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonil-metilpiperidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidino, acetilaminosulfonil-piperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolil-piperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetil-piperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino, oxopiperazino, acetilpiperazino, carboxipiperazino, *tert*-butoxicarbonilpiperazino, carboximetilpiperazino, carboxietilpiperazino, etoxicarbonilmetilpiperazino, etoxicarboniletilpiperazino, tetrazolilmetilpiperazino, trioxohexahidro[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetil-morfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetil-morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxodiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxo-tiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro-[2.3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo o (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo.

Valores ilustrativos de R<sup>21</sup> incluyen carboxipiperidino, metilsulfonilpiperazino, oxopiperazino y morfolinilo.

En una realización particular, R<sup>21</sup> representa hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>). En un aspecto de esa realización, R<sup>21</sup> representa hidroxiiisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

En general, R<sup>22</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Adecuadamente, R<sup>22</sup> representa hidrógeno, cloro o metilo.

Normalmente, R<sup>22</sup> representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R<sup>22</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>22</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, en especial, metilo. En una realización adicional, R<sup>22</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>22</sup> representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R<sup>22</sup> representa cloro.

En general, R<sup>23</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

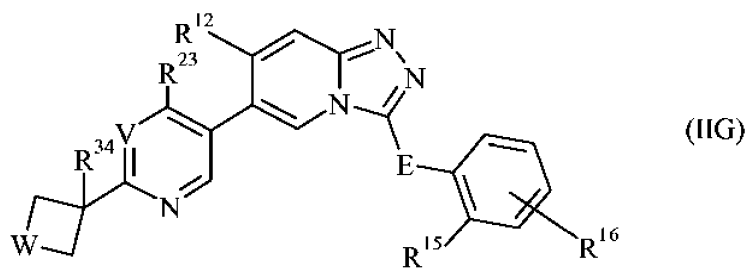
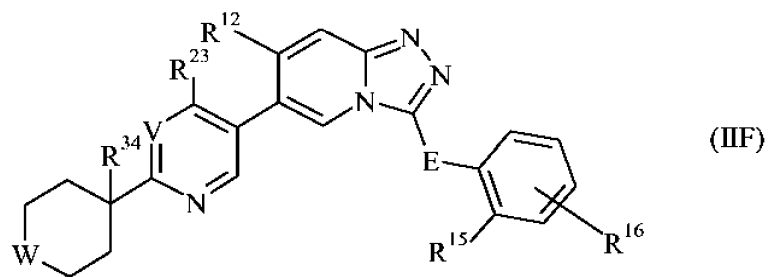
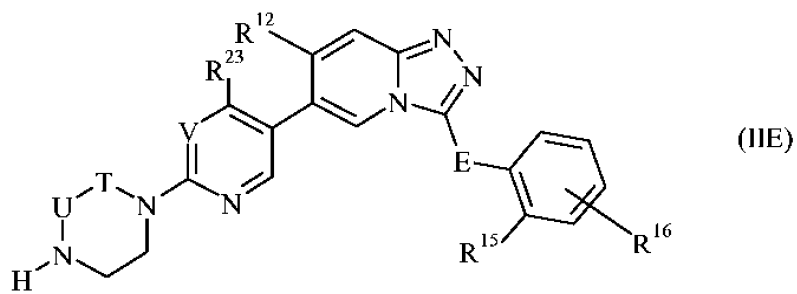
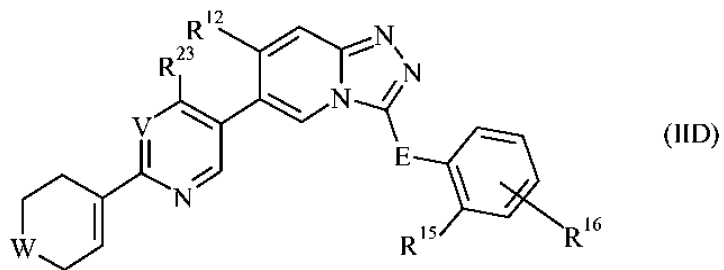
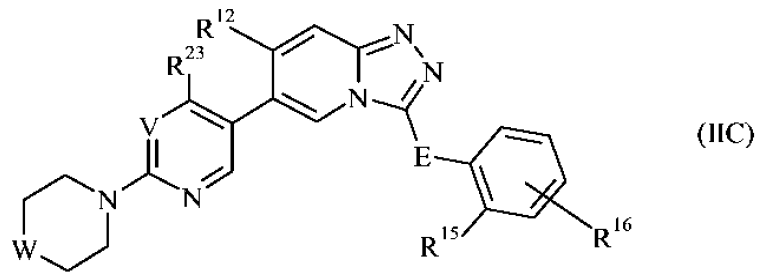
Adecuadamente, R<sup>23</sup> representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

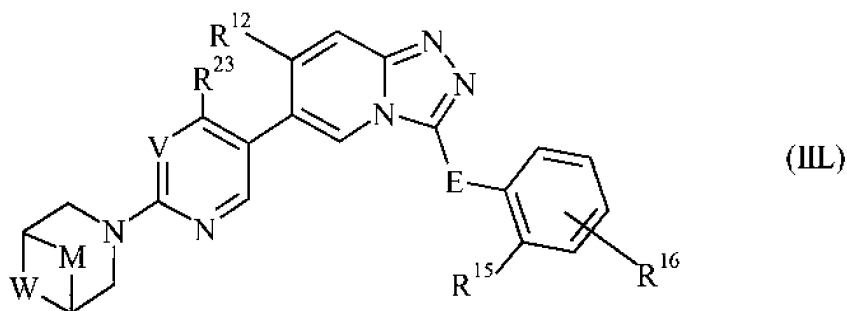
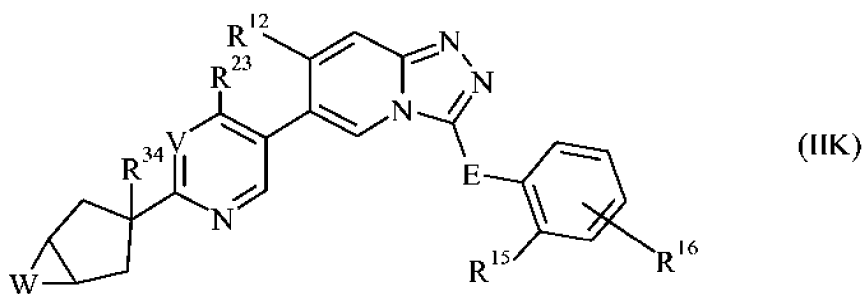
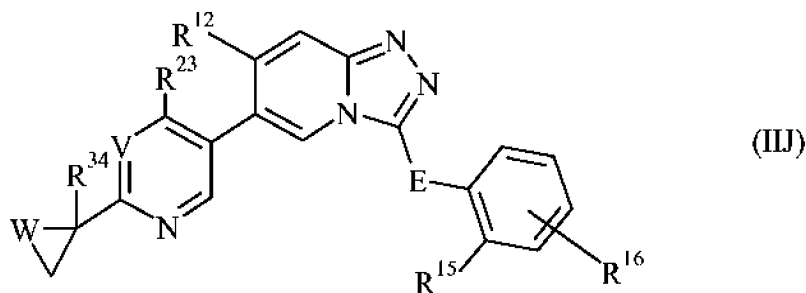
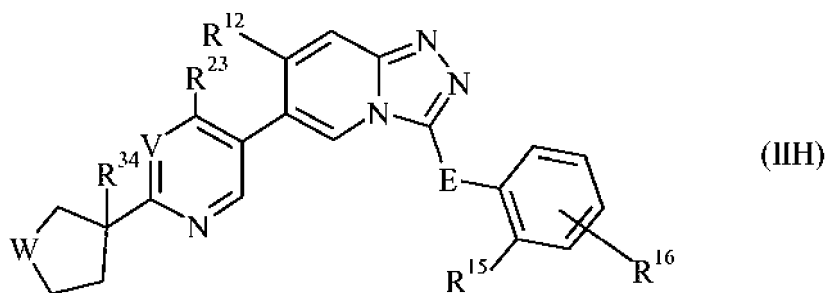
Normalmente, R<sup>23</sup> representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R<sup>23</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>23</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, en especial, metilo. En una realización adicional, R<sup>23</sup> representa trifluorometilo. En una realización adicional, R<sup>23</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>, especialmente metoxi.

También se desvelan en este documento subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (IIB) anterior, que están representados por los compuestos de fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIL), y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los

mismos, y cocrystalos de los mismos:





en donde

- 10 T representa -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 U representa C(O) o S(O)<sub>2</sub>;  
 W representa O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)(NR<sup>5</sup>), N(R<sup>31</sup>) o C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>);  
 -M- representa -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;
- 15 R<sup>31</sup> representa hidrógeno, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>);  
 R<sup>32</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>), [alquil (C<sub>1-6</sub>)] [N-alquil (C<sub>1-6</sub>)] sulfoximinilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω;  
 R<sup>33</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino o carboxi;
- 25 R<sup>34</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo 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>), alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1-6</sub>) o alquilsulfonilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y V, E, R<sup>5</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>23</sup> y Ω

son como se han definido anteriormente.

Realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIL) desvelados en este documento se exponen posteriormente.

- 5 En una primera realización, T representa  $-\text{CH}_2-$ . En una segunda realización, T representa  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
- En una primera realización, U representa C(O). En una segunda realización, U representa S(O)<sub>2</sub>.
- 10 En general, W representa O, S(O)<sub>2</sub>, N(R<sup>31</sup>) o C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>).
- Normalmente, W representa O, N(R<sup>31</sup>) o C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>).
- 15 En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)<sub>2</sub>. En una quinta realización, W representa S(O)(NR<sup>5</sup>). En una sexta realización, W representa N(R<sup>31</sup>). En una séptima realización, W representa C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>).
- En una realización, -M- representa  $-\text{CH}_2-$ . En otra realización, -M- representa  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
- 20 Normalmente, R<sup>31</sup> representa hidrógeno, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), tetrazolilalquilo (C<sub>1-6</sub>), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> o dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>).
- 25 Adecuadamente, R<sup>31</sup> representa hidrógeno o alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>.
- Los valores típicos de R<sup>31</sup> incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 30 Valores particulares de R<sup>31</sup> incluyen hidrógeno y metilsulfonilo.
- En general, R<sup>32</sup> representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω.
- 35 Normalmente, R<sup>32</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, formilo, carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>), [alquil (C<sub>1-6</sub>)]/[N-alquil (C<sub>1-6</sub>)]sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-sulfonilo, alcoxiaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.
- 40 Los valores típicos de R<sup>32</sup> incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metilsulfonilo, formilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(N-metil)sulfoximinilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo y hidroxioxadiazolilo.
- 45 En una realización seleccionada, R<sup>32</sup> representa carboxi.
- 50 En general, R<sup>33</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- Adecuadamente, R<sup>33</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- Los valores seleccionados de R<sup>33</sup> incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, amino y carboxi.
- 55 Valores particulares de R<sup>33</sup> incluyen hidrógeno y metilo.
- 60 En una primera realización, R<sup>33</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>33</sup> representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>33</sup> representa flúor. En una tercera realización, R<sup>33</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>33</sup> representa metilo. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>33</sup> representa etilo. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>33</sup> representa isopropilo. En una cuarta realización, R<sup>33</sup> representa trifluorometilo. En una quinta realización, R<sup>33</sup> representa hidroxilo. En una sexta realización, R<sup>33</sup> representa hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>). En un aspecto de esa realización, R<sup>33</sup> representa hidroximetilo. En una séptima realización, R<sup>33</sup> representa alcoxil C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>33</sup> representa metoxi. En una octava realización, R<sup>33</sup> representa amino. En una novena realización, R<sup>33</sup> representa carboxi.
- 65

En una primera realización, R<sup>34</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>34</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>34</sup> representa flúor. En una tercera realización, R<sup>34</sup> representa haloalquilo (C<sub>1-6</sub>). En un aspecto de esa realización, R<sup>34</sup> representa fluorometilo. En una cuarta realización, R<sup>34</sup> representa hidroxí. En una quinta realización, R<sup>34</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>, especialmente metoxi. En una sexta realización, R<sup>34</sup> representa alquiltio C<sub>1-6</sub>, especialmente metiltio. En una séptima realización, R<sup>34</sup> representa alquilsulfínilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilsulfínilo. En una octava realización, R<sup>34</sup> representa alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R<sup>34</sup> representa amino. En una décima realización, R<sup>34</sup> representa alquilamino C<sub>1-6</sub>, especialmente metilamino. En una undécima realización, R<sup>34</sup> representa dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), especialmente dimetilamino. En una duodécima realización, R<sup>34</sup> representa alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>), especialmente acetilamino. En una decimotercera realización, R<sup>34</sup> representa alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R<sup>34</sup> representa alquilsulfonilamino (C<sub>1-6</sub>), especialmente metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R<sup>34</sup> representa alquilsulfonilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), especialmente metilsulfonilaminometilo.

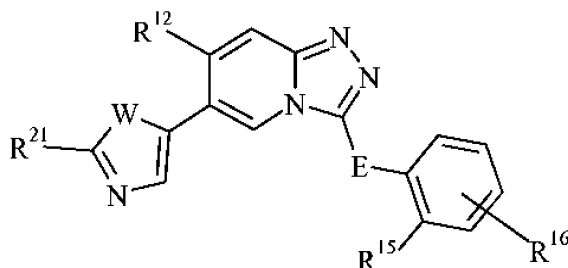
15 Normalmente, R<sup>34</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxí o alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Los valores seleccionados de R<sup>34</sup> incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxí, metoxi, metiltio, metilsulfínilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

Los valores particulares de R<sup>34</sup> incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxí y acetilaminometilo.

Adecuadamente, R<sup>34</sup> representa hidrógeno o hidroxí.

25 Una subclase alternativa de compuestos desvelados en este documento está representada por los compuestos de fórmula (IIM) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



(IIM)

30 en donde  
E, W, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>21</sup> son como se han definido anteriormente.

35 Con referencia específica a la fórmula (IIM), el número entero W es adecuadamente O, S o N-R<sup>31</sup>, especialmente S o N-R<sup>31</sup>.

40 Compuestos específicos desvelados en este documento incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y cocrystalos de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

45 Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluyendo formas oligoarticulares y poliarticulares de las mismas), anemia de enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o en adultos), enfermedad de Behcet y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Los trastornos específicos de órgano incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión de riñón aguda (LRA; incluyendo LRA inducida por cisplatino), nefropatía diabética (ND), uropatía obstructiva (incluyendo uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (incluyendo síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis

mediada por complejo inmunitario y glomerulonefritis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)), nefritis lúpica (NL), enfermedad de cambio mínimo, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, colitis indeterminada y reservoritis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos fibrosantes (incluyendo diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, ataques y epilepsia.

Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca) y trastornos sexuales (incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). Los moduladores de la función de TNF $\alpha$  también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención del infarto de miocardio (véase J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

Los trastornos metabólicos incluyen diabetes (incluyendo diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes juvenil), dislipidemia y síndrome metabólico.

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), vascularización (incluyendo vascularización corneana y neovascularización), oclusión de la vena retiniana y diversas formas de uveítis y queratitis.

Trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyendo trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas con el cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno hematológico (incluyendo leucemia y linfoma) y tumor maligno no hematológico (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mielóide o linfóide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de linfocitos T linfoblásticos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfóide crónica (LLC), leucemia por tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hematológico incluyen cáncer de la próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, el hígado, ovario, el útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También pueden usarse moduladores de la función de TNF $\alpha$  para aumentar la seguridad del efecto antineoplásico potente de TNF (véase F.V. Hauwermeiren *et al.*, J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse 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 de tampones, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación



controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de forma convencional.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección de embolada o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o agentes dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso.

15 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante o mediante inyección intramuscular.

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

25 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración.

30 Para administración tópica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

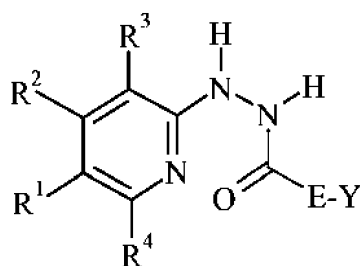
35 Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica de pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para la administración oftálmica pueden formularse compuestos en una pomada, tal como vaselina.

40 Para administración rectal los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

50 La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente para tratar. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg para administración nasal o administración por inhalación o insuflación.

55 Si se desea, un compuesto de acuerdo con la presente invención puede coadministrarse con otro agente farmacéuticamente activo, por ejemplo una molécula antiinflamatoria tal como metotrexato o prednisolona.

60 Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden prepararse mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula (III):

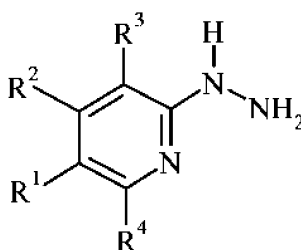


(III)

en la que E, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

- 5 La ciclación puede efectuarse convenientemente calentando el compuesto (III) en oxiclورو de fósforo.

Los compuestos de fórmula (III) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-CO<sub>2</sub>H con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

10

en la que E, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

15

La reacción puede conseguirse en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (EDCI), típicamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente clorado tal como diclorometano.

20

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (IV) pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica.

25

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea adecuado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas de la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que E representa -C(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que E representa -CH(OH)- mediante tratamiento con agente reductor, tal como borohidruro sódico.

30

Un compuesto de fórmula (I) en la que E representa -CH(OH)- puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que E representa -CH<sub>2</sub>- mediante calentamiento con yodo elemental y ácido fosfínico en ácido acético; o mediante tratamiento con trietilsilano y un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético o un ácido de Lewis, tal como dietil eterato trifluoruro de boro; o tratando con clorotrimetilsilano y yoduro sódico; o mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con bromuro de tionilo; y (ii) tratamiento del producto obtenido de este modo con un catalizador de metal de transición, por ejemplo hidrato de (2,2'-bipiridina)diclororuthenio(II), en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin-dicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropil-etilamina.

35

40

Un compuesto de fórmula (I) en la que E representa -CH<sub>2</sub>- puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que E representa -CH(CH<sub>3</sub>)- mediante tratamiento con un haluro de metilo, por ejemplo, yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como hexametildisilazida de litio.

45

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el correspondiente compuesto fluorosustituido por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto de fórmula (I) que

contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con difluor correspondiente mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

- 5 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse por  
10 tratamiento con el tosilato de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como hidruro sódico, o una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H pueden metilarse por tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico.

- 15 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede acilarse por tratamiento con el cloruro de ácido apropiado, por ejemplo, cloruro de acetilo, o con el anhídrido de ácido carboxílico adecuado, por ejemplo, anhídrido acético, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

- 20 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilsulfonilo, por tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> apropiado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C<sub>1-6</sub> apropiado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una  
25 base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropil-etil-amina.

- Un compuesto de fórmula (I) sustituido con amino (-NH<sub>2</sub>) puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilsulfonil-amino, o bis[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, por ejemplo, bis(metilsulfonil)amino, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, tal como cloruro de metanosulfonilo. De forma análoga, un compuesto de fórmula (I) sustituido con hidroxilo (-OH) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, por tratamiento con el haluro de alquil-sulfonilo C<sub>1-6</sub> apropiado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, tal como cloruro de metanosulfonilo.

- 35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Asimismo, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)<sub>2</sub>- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)<sub>2</sub>- mediante tratamiento con Oxona®  
40 (peroximonosulfato potásico).

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un átomo de nitrógeno aromático puede convertirse en el derivado de *N*-óxido correspondiente por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

- 45 Un derivado de bromofenilo de fórmula (I) puede convertirse en el derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxooxazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido correspondiente por tratamiento con pirrolidin-2-ona u oxazolidin-2-ona, o un análogo adecuadamente sustituido del mismo. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en presencia de yoduro de cobre (I), *trans-N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base inorgánica tal como carbonato potásico.

- 50 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el ácido aril o heteroaril borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o complejo bis[3-(difenilfosfina)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, o fosfato potásico.

- 60 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o resto heterocicloalqueno mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(glicolato de neopentilo)diboro; y (ii) reacción del compuesto así obtenido con un arilo halo- o tosilo-sustituido funcionalizado apropiadamente, heteroarilo o derivado de heterocicloalqueno. La Etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'- bis-(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) o complejo de bis[3-(difenilfosfina)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La Etapa (ii) se efectúa  
65

convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico.

5 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa un resto alquínico C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido mediante tratamiento con un derivado de alquino adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxi-3-butino. La reacción se completa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), típicamente en presencia de yoduro de cobre (I) y una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

10 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que R<sup>1</sup> representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el derivado de imidazol adecuadamente sustituido, típicamente en presencia de acetato de cobre(II) y una base orgánica tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA).

15 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que R<sup>1</sup> representa 2-(metoxicarbonil)-etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alquénico obtenido de este modo, típicamente por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbón, en una atmósfera de gas de hidrógeno. La Etapa (i) se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio(N) o bis(dibencilidenoacetona)paladio(0), y un reactivo tal como tri(*orto*-tolil)fosfina.

20 En general, un compuesto de fórmula (I) que contienen una funcionalidad -C=C- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad -CH-CH- mediante hidrogenación catalítica, típicamente por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbón, en una atmósfera de gas de hidrógeno, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico.

30 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa 6-metoxipiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo por tratamiento con clorhidrato de piridina; o por calentamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Utilizando una metodología similar, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.

35 Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa 2-oxopiperidin-5-ilo mediante hidrogenación catalítica, típicamente por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como óxido de platino (IV).

40 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO<sub>2</sub>H) por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

45 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-(*terc*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto *N*-H por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético.

50 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, como alternativa puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO<sub>2</sub>H) por tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino seleccionado entre hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; o una base orgánica, tal como metóxido sódico o etóxido sódico.

55 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi (-CO<sub>2</sub>H) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto amida por tratamiento con la amina apropiada en presencia de un agente de condensación tal como 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida.

60 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH<sub>3</sub>)(OH)- mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio. De forma análoga, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CF<sub>3</sub>)(OH)- mediante tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>)(OH)- mediante tratamiento con nitrometano.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto formilo (-CHO) mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como peryodinato de Dess-Martin. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como perrutenato de tetrapropilamonio.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto adecuado de fórmula R<sup>1</sup>-H [por ejemplo, 1-(piridin-3-il)piperazina o morfolina]. La reacción se efectúa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (XPhos) o 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como *tert*-butóxido sódico. Como alternativa, la reacción puede efectuarse usando diacetato de paladio, en presencia de un reactivo, tal como [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto oxo puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto etoxicarbonilmetilideno por tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base tal como hidruro sódico.

Un compuesto de fórmula (IIB), en la que R<sup>21</sup> representa etenilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), en la que R<sup>21</sup> representa halógeno, por ejemplo cloro, con vinil trifluoroborato potásico. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (IIB) en la que R<sup>21</sup> representa halógeno, por ejemplo cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>21</sup> representa un resto cicloalqueno C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido cicloalquenoil borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

Un compuesto de fórmula (IIB), en la que R<sup>21</sup> representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), en la que R<sup>21</sup> representa halógeno, por ejemplo cloro, con el compuesto adecuado de fórmula R<sup>21</sup>-H [por ejemplo 2-metoxietilamina, *N*-metil-L-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidín-3-carboxilato de metilo, pirrolidín-3-ol, ácido pirrolidín-3-carboxílico, ácido piperidín-2-carboxílico, ácido piperidín-3-carboxílico, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazín-2-ona, ácido 2-(piperazín-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolin-2-carboxílico, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano o un azaespiroalcano adecuadamente sustituido], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona, o piridina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico.

Donde se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado puede separarse del mismo en una etapa adecuada por métodos convencionales, tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes adecuado.

Donde los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención da lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, donde se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), este puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por lo tanto, 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 quiral adecuado, por ejemplo una base quiral. Después, los diastereómeros pueden separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y el enantiómero recuperarse, por ejemplo por tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular puede obtenerse realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y después purificando únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster sin reaccionar. cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también pueden usarse con intermedios o productos finales donde se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Son, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuesto de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF $\alpha$  cuando se ensaya en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito posteriormente. Además, ciertos compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potentemente la activación de NF- $\kappa$ B inducida por TNF $\alpha$  en el ensayo de gen indicador descrito posteriormente.

### **Ensayo de polarización de fluorescencia**

#### *Preparación del compuesto (A)*

1-(2,5-Dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzoimidazol - denominado aquí "*compuesto (A)*"- puede prepararse mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 499 del documento WO 2013/186229 (publicado el 19 diciembre 2013); o mediante un procedimiento análogo a este.

#### *Preparación de conjugado de fluorescencia*

Se disolvió *compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) en DMSO (2 ml). 5 (-6) éster de succinimilo carboxi-fluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmol) (número de catálogo de Invitrogen: C1311) se disolvió en DMSO (1 ml) para dar una solución amarillo claro. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, la mezcla se volvió de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después de mezclar se retiró una alícuota de 20  $\mu$ l y se diluyó en una mezcla 80:20 de AcOH:H<sub>2</sub>O para análisis LC-MS en el sistema 1200RR-6140 LC-MS. El cromatógrafo mostró dos picos de elución cercanos a tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con masa (M+H)<sup>+</sup> = 860,8 amu, correspondiendo a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5- y 6-sustituido. Un pico adicional a tiempo de retención 2,21 minutos tuvo una masa de (M+H)<sup>+</sup> = 502,8 amu, correspondiendo al *compuesto (A)*. No se observaron picos para 5(-6) éster de succinimilo carboxifluoresceína sin reaccionar. Las áreas de pico fueron 22,0%, 39,6% y 31,4% para las tres señales, indicando una conversión de 61,6% en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto temporal. Se extrajeron alícuotas adicionales de 20  $\mu$ l después de varias horas y después de agitación durante la noche, diluidas como antes y sometidas a análisis LC-MS. El porcentaje de conversión se determinó como 79,8% y 88,6% respectivamente en estos puntos temporales. La mezcla se purificó en un sistema de HPLC preparativa dirigida UV. Las fracciones purificadas mezcladas se liofilizaron para retirar el exceso de disolvente. Después de liofilización, un sólido naranja (23.3 mg) se recuperó, equivalente a 0,027 mmol de conjugado de fluorescencia, correspondiente a un rendimiento global de 53% para la reacción y purificación de HPLC preparativa.

#### *Inhibición de unión de conjugado de fluorescencia a TNF $\alpha$*

Los compuestos se ensayaron a 10 concentraciones partiendo de 25  $\mu$ M en una concentración de ensayo final de 5% DMSO, por preincubación con TNF $\alpha$  durante 60 minutos a temperatura ambiente en Tris 20 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, antes de la adición del conjugado de fluorescencia e incubación adicional durante 20 horas a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de TNF $\alpha$  y el conjugado de fluorescencia fueron 10 nM y 10 nM respectivamente en un volumen de ensayo total de 25  $\mu$ l. Las placas se leyeron en un lector de placas capaz de detectar polarización de fluorescencia (por ejemplo un lector de placas Analyst HT; o un lector de placas Envision). Se calculó un valor de CI<sub>50</sub> usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se ensayaron en el ensayo de polarización de fluorescencia, se descubrió que todos los compuestos de los Ejemplos acompañantes exhibían valores de CI<sub>50</sub> de 50  $\mu$ M o mejor.

### **Ensayo de gente indicador**

#### *Inhibición de la activación de NF- $\kappa$ B inducida por TNF $\alpha$*

La estimulación de células HEK-293 por TNF $\alpha$  conduce a la activación de la ruta de NF- $\kappa$ B. La línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF $\alpha$  se obtuvo de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una línea celular transfectada estable HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria segregada) bajo el control del promotor mínimo IFN $\beta$  fusionado cinco sitios de unión NF- $\kappa$ B. La secreción de SEAP por estas células está estimulada de forma dependiente de dosis por TNF $\alpha$ , con un CE50 de 0,5 ng/ml para TNF $\alpha$  humano. Los compuestos se diluyeron de soluciones madre 10 mM DMSO (concentración de ensayo final de 0,3% DMSO) para generar una curva de dilución seriada 3 veces de 10 puntos (por ejemplo, concentración final de 30.000 nM a 2 nM). El compuesto diluido se

preincubó con TNF $\alpha$  durante 60 minutos antes de adición a placa de microvaloración de 384 pocillos e incubar durante 18 h. La concentración final de TNF $\alpha$  en la placa de ensayo fue 0,5 ng/ml. La actividad SEAP se determinó en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por ejemplo QUANTI-Blue™ o HEK-Blue™ Detection media (InvivoGen). Las inhibiciones porcentuales para diluciones de compuestos se calcularon entre un control DMSO e inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y un valor de CI<sub>50</sub> calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se ensayaron en el ensayo de gen informador, se descubrió que ciertos compuestos de los Ejemplos acompañantes exhiben valores de CI<sub>50</sub> de 50  $\mu$ M o mejor.

## Ejemplos

Cualquier Ejemplo que no caiga en las reivindicaciones se incluye con fines de referencia.

## 15 Abreviaturas

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| DCM: diclorometano   | EtOAc: acetato de etilo           |
| MeOH: metanol  | DMSO: dimetilsulfóxido            |
| EtOH: etanol   | Et <sub>2</sub> O: éter dietílico |
| EDCI: 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida                                |                                   |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) |                                   |
| h: hora  | M: masa                           |
| HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento                                  |                                   |
| LCMS: Cromatografía líquida Espectrometría de masas                              |                                   |
| ES+: Ionización positiva con electronebulización                                 | TA: tiempo de retención           |

## Nomenclatura

20 Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) versión 11.01 y/o Accelrys Draw 4.0.

## Condiciones analíticas

### HPLC analítica

|                        |  |
|------------------------|--|
| Columna:               | Waters, X Bridge, 20 x 2,1 mm, 2,5 $\mu$ m   |
| Fase móvil A:          | formiato amónico 10 mM en agua + 0,1% amoniaco   |
| Fase móvil B:          | acetonitrilo + 5% disolvente A + 0,1% amoniaco   |
| Volumen de inyección:  | 5,0 $\mu$ l  |
| Caudal:                | 1,00 ml/minuto   |
| Programa de gradiente: | 5% B a 95% B en 4 minutos; mantener hasta 5,00 minutos; a 5,10 minutos B conc. es 5% hasta 6,5 minutos |

25

## MÉTODO GENERAL A

A una solución desgasificada de *Intermedio 2* (150 mg, 0,42 mmol), carbonato sódico (135 mg, 1,27 mmol) y el respectivo ácido borónico (1 equiv.) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,0042 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C con irradiación con microondas durante 2 h, después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*, después se purificó por HPLC preparativa.

30

## INTERMEDIO 1

35

### *N'*-(5-Bromopiridin-2-il)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetohidrazida

40

A una solución agitada de ácido 2-(difluorometoxi)fenilacético (3,0 g, 14,85 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (4,4 g, 44,5 mmol), seguido de EDCI (3,4 g, 21,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. se añadió 5-Bromo-2-hidrazinopiridina (3,07 g, 16,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después, se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, después se concentró al vacío. El material crudo obtenido se trituró con pentano y Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título (3,90 g, 70%), que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.  $\delta$ <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,09-9,90 (m, 1H), 8,67-8,44 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, *J* 2,4 Hz), 7,66 (dd, 1H, *J* 9,0, 2,4 Hz), 7,41 (dd, 1H, *J* 7,6, 1,8 Hz), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,26-7,09 (m, 3H), 6,58 (d, 1H, *J* 8,9 Hz), 3,58 (s, 2H).

45

**INTERMEDIO 2**6-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

- 5 Una solución de *Intermedio 1* (0,65 g, 10,45 mmol) en POCl<sub>3</sub> (15 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se basificó usando solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío. El material crudo obtenido se trituró en Et<sub>2</sub>O para dar el *compuesto del título* (0,35 g, 56%) en forma de un sólido, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J 9,8 Hz), 7,47 (d, 10 1H, J 9,8 Hz), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,32-6,90 (m, 4H), 4,52 (s, 2H). CLEM (EN<sup>+</sup>) 354 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,94 minutos.

**INTERMEDIO 3**Ácido 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ilborónico

- 15 Una mezcla de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (3,0 g, 19,0 mmol), morfolina (1,66 ml, 19,0 mmol) y trietilamina (1,67 ml, 19,2 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en Et<sub>2</sub>O (aproximadamente 5 ml). Se añadió Et<sub>2</sub>O, y la sal de clorhidrato de trietilamina que cristalizó se filtró y descartó. El filtrado se concentró al vacío y se añadió agua (aproximadamente 10 ml). La mezcla se puso en un refrigerador durante 1 h, tiempo después del cual el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con la cantidad mínima de agua y se secó por succión, para dar el *compuesto del título* (2,7 g, 68%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,64 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,65 (m, 4H). CLEM (EN<sup>+</sup>) 210 (M+H)<sup>+</sup>, TR 0,15 minutos.

**INTERMEDIO 4**Ácido 1-(5-boronopirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico

- 30 Se suspendieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (2,00 g, 12,6 mmol) y ácido isonipecótico (1,63 g, 12,6 mmol) en EtOH (25 ml). Se añadió trietilamina (1,78 ml, 12,65 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío a sequedad. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se sometió a un vórtice hasta que el producto se disolvió por completo. Al reposar, sucedió la cristalización. La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos, después se filtró. El sólido resultante se lavó en pequeñas cantidades con agua y se secó bajo succión, después se criodesecó, para dar el *compuesto del título* (1,90 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,60 (s, 2H), 8,06 (s a, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 2H). CLEM (EN<sup>+</sup>) 252 (M+H)<sup>+</sup>.

**INTERMEDIO 5**Ácido [2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

- 45 Se suspendieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (1,0 g, 6,32 mmol) y piperazin-2-ona (1,6 g, 16,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C con irradiación con microondas durante 45 minutos. El sobrenadante líquido se decantó de la suspensión y el residuo se trituró con MeOH y Et<sub>2</sub>O. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (706 mg, 30%) en forma de un sólido de color rosa pálido. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 223.

**INTERMEDIO 6**4-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 55 Se preparó a partir de *Intermedio 2* (400 mg, 1,12 mmol), carbonato sódico (359 mg, 3,38 mmol), ácido 2-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]pirimidin-5-ilborónico (345 mg, 1,12 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (92 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1,5 ml) de acuerdo con *Método general A*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (350 mg, 58%). δ<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,70 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J 7,9 Hz), 7,22 (t, 2H, J 7,1 Hz), 6,79 (t, 1H, J 74,0 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,16 (s, 9H).

**INTERMEDIO 7**3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-6-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

- 65 A *Intermedio 6* (350 mg, 0,65 mmol) se añadió HCl 4 M/1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, después se concentró *al vacío* para dar el *compuesto del título*, que se usó crudo en reacciones posteriores.



**Ejemplo 1**4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]morfolina

5 Se preparó a partir de *Intermedio 2* (150 mg, 0,42 mmol), carbonato sódico (135 mg, 1,27 mmol), *Intermedio 3* (123 mg, 0,42 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,0042 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) de acuerdo con *Método general A*. La purificación del material crudo por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (78 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J 9,6 Hz), 7,71 (dd, 2H, J 9,6, 1,7 Hz), 7,35 (d, 2H, J 7,9 Hz), 7,28-7,14 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,88-3,81 (m, 4H), 3,75 (t, 4H, J 4,7 Hz). CLEM (EN<sup>+</sup>) 439 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,94 minutos.

**Ejemplo 2**Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico

15 Se preparó a partir de *Intermedio 2* (150 mg, 0,42 mmol), carbonato sódico (135 mg, 1,27 mmol), *Intermedio 4* (106 mg, 0,42 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,0042 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) de acuerdo con *Método general A*. La purificación del material en bruto por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (17 mg, 8%) en forma de un sólido de color gris. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,74 (d, 3H, J 17,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,47-6,85 (m, 5H), 4,58 (d, 4H, J 10,5 Hz), 3,23-2,95 (m, 3H), 2,01-1,77 (m, 2H), 1,64-1,39 (m, 2H). CLEM (EN<sup>+</sup>) 481 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,48 minutos.

**Ejemplo 3**4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-2-ona

25 Se preparó a partir de *Intermedio 2* (150 mg, 0,42 mmol), carbonato sódico (135 mg, 1,27 mmol), *Intermedio 5* (94 mg, 0,42 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,0042 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) de acuerdo con *Método general A*. La purificación del material en bruto por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (21 mg, 11%) en forma de un sólido de color pardo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,70 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J 7,9 Hz), 7,22 (t 2H, J 7,1 Hz), 6,79 (t 1H, J 74,0 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,11 (t, 2H, J 5,4 Hz), 3,45 (t 2H, J 54 Hz). CLEM (EN<sup>+</sup>) 452 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,62 minutos.

**Ejemplo 4**3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]1-pirimidin-5-il}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

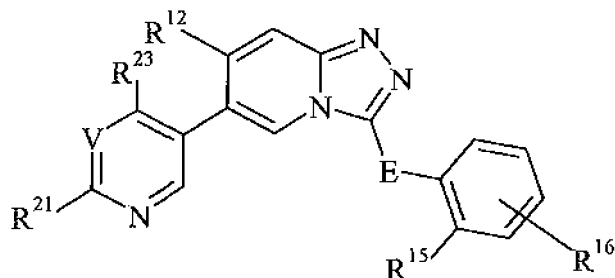
35 A una solución agitada de *Intermedio 7* (140 mg, 0,32 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (96 mg, 0,95 mmol), seguido de cloruro de mesilo (36 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (120 mg, 73%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,70 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J 7,9 Hz), 7,22 (t, 2H, J 7,1 Hz), 6,79 (t 1H, J 74,0 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,78 (s, 3H). CLEM (EN<sup>+</sup>) 516 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,11 minutos.

**Ejemplo 5**4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-bencenosulfonamida

50 Se preparó a partir de *Intermedio 2* (150 mg, 0,42 mmol), carbonato sódico (135 mg, 1,27 mmol), ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (120 mg, 0,424 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,0042 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) de acuerdo con *Método general A*. La purificación del material en bruto por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (57 mg, 32%) como un sólido rosa. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,61 (s, 1H), 8,03 (d, 2H, J 8,4 Hz), 7,90-7,71 (m, 4H), 7,37 (dt 2H, J 7,8, 3,9 Hz), 7,29-7,16 (m, 2H), 6,86 (t 1H, J 73,9 Hz), 4,66 (s, 2H). CLEM (EN<sup>+</sup>) 431 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,72 minutos.

## REIVINDICACIONES

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



(IIB)

5

en donde

E representa -CH<sub>2</sub>-;

10 V representa C-R<sup>22</sup> o N;

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;

R<sup>15</sup> representa difluorometoxi;

R<sup>16</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi o amino;

15 R<sup>21</sup> representa hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>); o R<sup>21</sup> representa heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo y carboxi;

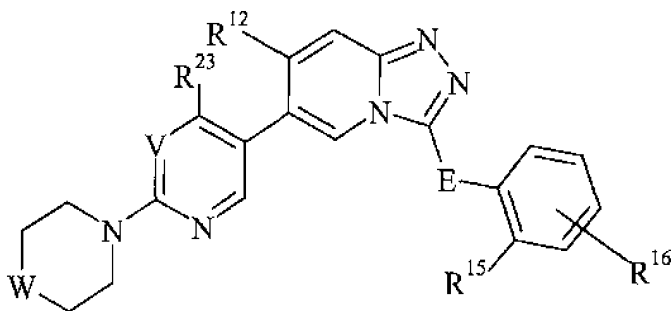
R<sup>22</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>23</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>; y

20 los grupos heterocicloalquilo referidos anteriormente se seleccionan entre oxetaniilo, azetidiniilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiraniilo, cromanilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, hexahidro[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepaniilo, oxazepaniilo, diazepaniilo, tiadiazepaniilo y azocaniilo.

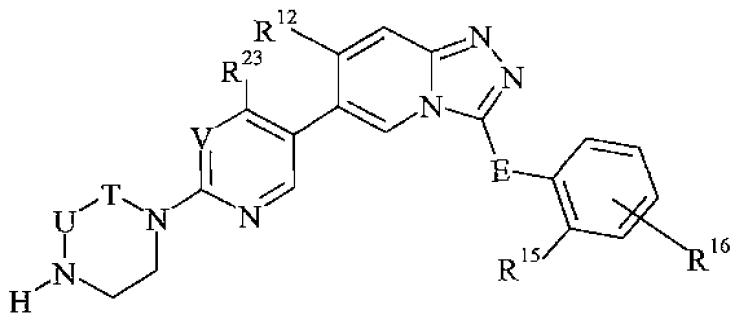
25

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIC) o (IIE) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IIC)

30



(IIE)

en donde

T representa -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

U representa C(O);

W representa O, N(R<sup>31</sup>) o C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>);

R<sup>31</sup> representa hidrógeno o alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>32</sup> representa carboxi;

R<sup>33</sup> representa hidrógeno; y

E, V, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>23</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

10

4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]morfolina;

ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico;

4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-2-ona;

y

15

3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

4. Un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en terapia.

20

5. Un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

25

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

7. Una composición farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende además un principio activo farmacéuticamente aceptable adicional.