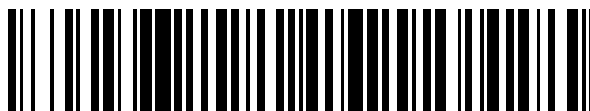


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 156**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076840**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14809834 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3080116**

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

30 Prioridad:

**09.12.2013 GB 201321733**

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

**20.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;  
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH y  
KROEPLIEN, BORIS**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 732 156 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 pirazolopiridina como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de pirazol condensados y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de pirazolo[1,5-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 25 golimumab (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 30 funciones 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 fluorescentes que pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo un ensayo de polarización de 45 fluorescencia) para detectar compuestos farmacológicamente activos.

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

Sin embargo, ninguna de la técnica anterior desvela ni sugiere la clase estructural precisa de los derivados de pirazolopiridina tal como se proporcionan en la presente invención.

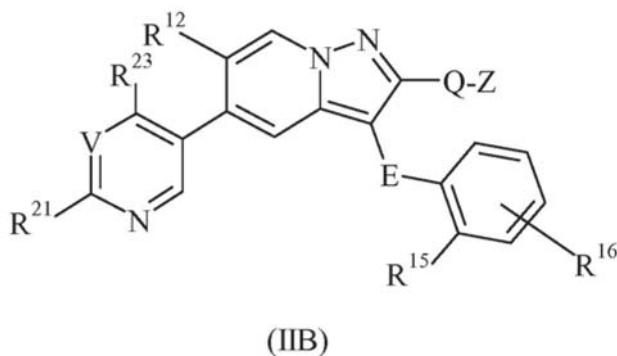
55 Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma potente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF $\alpha$  cuando se analizan en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se analizan en dicho ensayo, los compuestos de la presente invención muestran un valor de  $CI_{50}$  de 50  $\mu$ M o menos, en general de 20  $\mu$ M o menos, habitualmente de 5  $\mu$ M o menos, típicamente de 1  $\mu$ M o menos, convenientemente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y, preferentemente, de 20 60 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de  $CI_{50}$  menor indica un compuesto más activo).

Determinados compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan de forma potente la actividad del TNF $\alpha$  en una línea celular indicadora procedente de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta es una línea celular estable transfectada en HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN $\beta$  fusionado a cinco sitios de unión de NF- $\kappa$ B. La 65 secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración por TNF $\alpha$ .

Quando se ensayan en el bioensayo de HEK-293, al que se también hace referencia en el presente documento como ensayo de genes indicadores, determinados compuestos de la presente invención muestran un valor de  $Cl_{50}$  de 50  $\mu M$  o menos, en general de 20  $\mu M$  o menos, habitualmente de 5  $\mu M$  o menos, típicamente de 1  $\mu M$  o menos, convenientemente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y, preferentemente, de 20 nM o menos (como se ha indicado anteriormente, el experto en la materia apreciará que una cifra de  $Cl_{50}$  *menor* indica un compuesto *más activo*).

Lu Z et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 18, N.º 6, pp. 1958-1962 describe inhibidores de la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TACE) que incluyen varios grupos P1' heterocíclicos junto con armazones de ácido beta-amino hidroxámico cíclico. En particular, describe una pirazolopiridina combinada con un armazón de ácido beta-amino hidroxámico con tetrahidropirano.

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



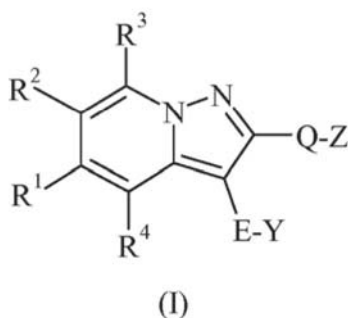
en la que

- 20 E representa  $-CH_2-$ ;  
 Q representa  $-CH_2-$ ;  
 Z representa hidrógeno o metilo;  
 V representa C- $R^{22}$  o N;  
 $R^{12}$  representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;  
 25  $R^{15}$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , difluorometoxi o trifluorometoxi;  
 $R^{16}$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, difluorometoxi o amino;  
 $R^{21}$  representa hidroxialquilo ( $C_{1-6}$ ); o  $R^{21}$  representa heterocicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), pudiendo estar dicho grupo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , oxo y carboxi;  $R^{22}$  representa hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 30  $R^{23}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo o alcoxi  $C_{1-6}$ ; y  
 el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente se selecciona 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-  
 35 [1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepaniilo, oxazepaniilo, diazepaniilo, tiadiazepaniilo y azocaniilo.

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 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se habla de compuestos de fórmula (I), que incluyen compuestos de acuerdo con la invención, o un *N*-óxido de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un derivado de glucurónido de los mismos, o un cocrystal de los mismos:



en la que

- 5 E representa un enlace covalente; o E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-; o E representa una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;
- Q representa un enlace covalente; o Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- o -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-; o Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo
- 10 seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-;
- Y representa 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;
- 15 Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> o -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- Z<sup>1</sup> representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo;
- Z<sup>2</sup> representa arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> o heteroarilo;
- 20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -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>, heterobicicloalquilo 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-, 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;
- 30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 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;
- 35 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, isoxazolidino-2-ilo, tiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo u homopiperazino-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 40 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
- 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.

45 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.

50 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 el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNFα.

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.

5 En el presente documento también se desvela un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los cuales está indicada la administración de un modulador de la función de TNF $\alpha$ , que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Además, en el presente documento se desvela un método para el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Donde se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (IIB) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

20 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 los principios estándar que subyacen 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  
25 adecuadas de los compuestos de uso en la presente 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  
30 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.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos 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.

40 Los co-cristales de los compuestos desvelados anteriormente también se discuten en el presente documento. 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 cocrystal farmacéuticos hace posible que se hagan modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica pretendida (véase Pharmaceutical Salts y 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.

50 Los profármacos de los compuestos de fórmula (I) anteriores también se discuten en el presente documento. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula (I) que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (I). 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.

55 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>. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, *N*-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo.  
60 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.

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.

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

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

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

15 El término "bicicloalquilo C<sub>4-9</sub>", como se usa en el presente documento, 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.

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

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

25 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 benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydropiranilo, cromanilo, tetrahydrotiapanilo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, homopiperazino, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo.

30 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 benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, dihydropiranilo, dihydrotiapanilo y 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo.

40 La expresión "heterobicicloalquilo C<sub>4-9</sub>", como se usa en este documento, corresponde a bicicloalquilo C<sub>4-9</sub> en el que 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, quinuclidinilo, 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.

50 La expresión "espiroheterocicloalquilo C<sub>4-9</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos bicíclicos saturados que contienen de 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que los dos anillos están unidos por 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.

55 El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados 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-tetrahydroindazolilo, 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, quinoxalino, pteridinilo, triazinilo y grupos cromenilo.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento pretende incluir flúor, cloro, átomos de bromo y de 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 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ) ↔ enol ( $\text{CH}=\text{CHOH}$ ) o tautómeros de amida ( $\text{NHC}=\text{O}$ ) ↔ hidroximina ( $\text{N}=\text{COH}$ ). 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 un átomo de  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (deuterio) o  $^3\text{H}$  (tritio), preferiblemente  $^1\text{H}$ . Asimismo, 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 un átomo de  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , preferiblemente  $^{12}\text{C}$ .

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha representado 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 la que

Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- o -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-; o Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-;

Z representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> o -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (I) como se ha representado 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 la que

R<sup>1</sup> representa halógeno o ciano; 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>, heterobicicloalquilo 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-, 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-, 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; y E, Q, Y, Z, 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. Típicamente, 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, hidroxil, 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, benciloxicarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>).

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, hidroxil, metoxi, carboximetoxi, amino, acetilamino, carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

A continuación se exponen diversas realizaciones y aspectos de los compuestos de Fórmula (I), como se desvelan

en el presente documento. En una primera realización, E representa un enlace covalente, de modo que la parte Y se une directamente al anillo de pirazol.

5 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>)-.

10 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.

15 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.

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

20 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.

25 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.

30 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, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

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

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

40 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.

45 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>)-.

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

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

55 En una primera realización, Q representa un enlace covalente, de modo que la parte Z se une directamente al anillo de pirazol.

60 En una segunda realización, Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- o -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-. En un primer aspecto de esa realización, Q representa -O-. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa -S-. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa -S(O)-. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa -S(O)<sub>2</sub>-. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa -S(O)(NR<sup>6</sup>)-. En un sexto aspecto de esa realización, Q representa -N(R<sup>6</sup>)-. En un séptimo aspecto de esa realización, Q representa -C(O)N(R<sup>6</sup>)-. En un octavo aspecto de esa realización, Q representa -N(R<sup>6</sup>)C(O)-. En un noveno aspecto de esa realización, Q representa -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-. En un décimo aspecto de esa realización, Q representa -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-.  
65

En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada



que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-. En un primer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende un engarce que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende dos engarces que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende tres engarces que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)C(O)-.

Típicamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-; Q representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno o dos engarces que contiene heteroátomo seleccionado entre -O-, -S-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)- y -N(R<sup>6</sup>)C(O)-.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el engarce representado por Q incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> y amino.

Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en el engarce representado por Q incluyen flúor, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y amino.

Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -N(R<sup>6</sup>)-; o Q representa -CH<sub>2</sub>-, -CH(F)-, -CF<sub>2</sub>-, -CH(CN)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CF<sub>2</sub>-, -CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH(CH<sub>3</sub>)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)O-, -CH(CF<sub>3</sub>)O-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>S(O)-, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH(F)-, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>6</sup>)- o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-.

Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH<sub>2</sub>-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-.

Más particularmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH<sub>2</sub>-.

Los valores particulares de Q incluyen -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S- y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-. En una primera realización, Q representa -CH<sub>2</sub>-. En una segunda realización, Q representa -CH(OH)-. En una tercera realización, Q representa -CH<sub>2</sub>O-. En una cuarta realización, Q representa -CH<sub>2</sub>S-. En una quinta realización, Q representa -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-.

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.

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

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.

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.

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.

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.

5 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.

10 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>, alquilsulfoniloxi 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, alcoxicarbonilo 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 difluorometoxi.

20 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, metilsulfoniloxi, 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.

25 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen difluorometoxi.

30 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)fenil [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).

45 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.

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

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

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

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

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

En una realización, Z representa hidrógeno.

60 En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

En una realización seleccionada, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> o -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

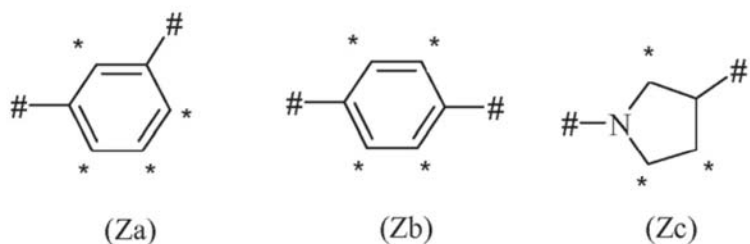
65

En una realización adicional, Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> o -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

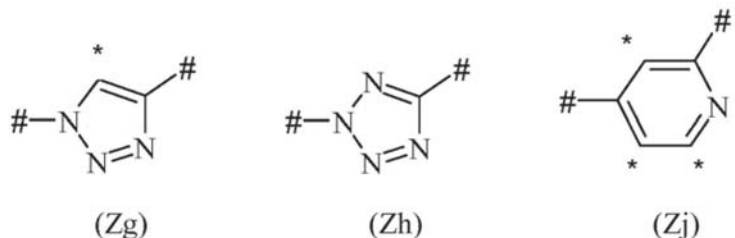
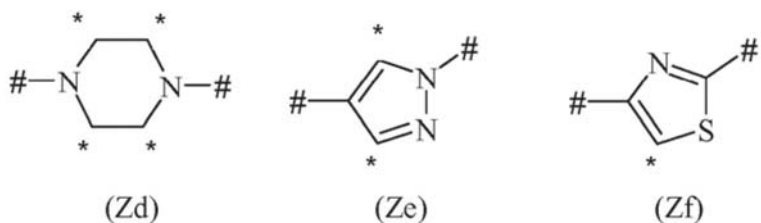
5 Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>, resto que pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 Típicamente, Z representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; o Z representa metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, *N*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, tiazolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pirimidinilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> o -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

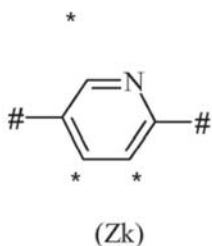
20 El resto Z<sup>1</sup> representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, El resto Z<sup>1</sup> representa un radical divalente derivado de un grupo fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores típicos del resto Z<sup>1</sup> incluyen los grupos de fórmula (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh), (Zj) y (Zk):



25



30



en la que

los símbolos # representan los puntos de unión del resto Z<sup>1</sup> al resto de la molécula; y los asteriscos (\*) representan el sitio de unión de sustituyentes opcionales.

5 Los valores particulares del resto Z<sup>1</sup> incluyen los grupos de fórmula (Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) y (Zj) como se han representado anteriormente.

10 El resto Z<sup>2</sup> representa arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, Z<sup>2</sup> representa fenilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxi C<sub>1-3</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>), dialquilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo 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>,  
20 dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

25 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Z, Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

30 Los valores típicos de Z<sup>2</sup> incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxopirrolidinilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, metiltiazolilo, formiltiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

35 Los valores seleccionados de Z<sup>2</sup> incluyen oxopirrolidinilo y (oxo)oxazolidinilo. En una realización, Z<sup>2</sup> representa oxopirrolidinilo. En otra realización, Z<sup>2</sup> representa (oxo)oxazolidinilo.

40 Los valores típicos de Z incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxociclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxfenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo,  
45 metilbencimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxicarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo,  
50 pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo y morfolinilcarbonilfenilo.

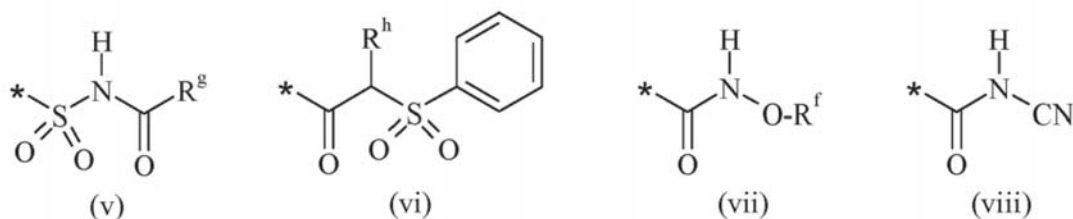
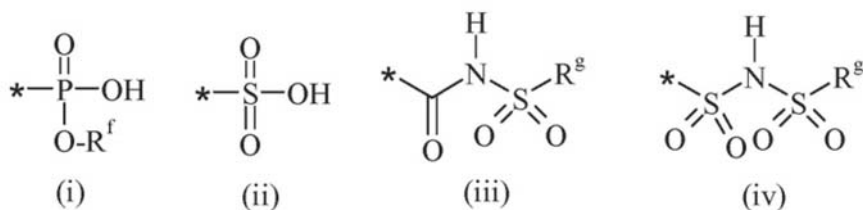
55 Los valores particulares de Z incluyen hidrógeno, metilo, metilsulfonilfenilo, piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo y (oxo)oxazolidinilfenilo. En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En otro aspecto de esa  
60 realización, Z representa 4-(metilsulfonil)fenilo. En una cuarta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una quinta realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenilo. En una sexta realización, Z representa (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)fenilo. En una séptima realización, Z  
65 representa (oxo)oxazolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-oxazolidinil-3-il)fenilo. En una octava realización, Z representa metilsulfonilpiridinilo.

Los valores adecuados de Z incluyen hidrógeno y metilo.

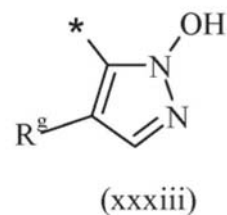
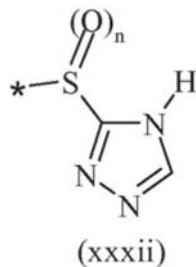
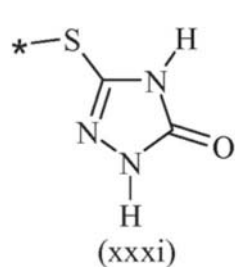
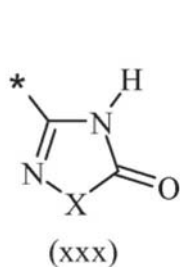
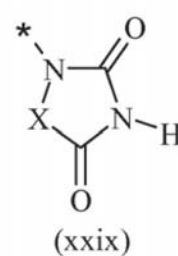
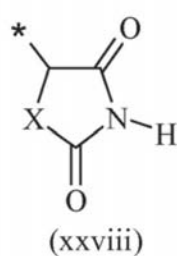
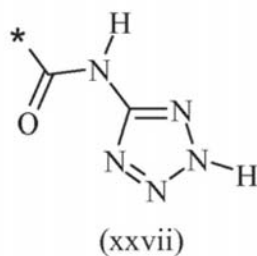
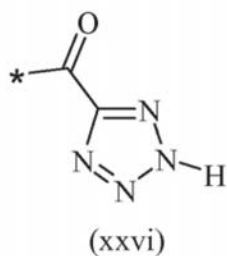
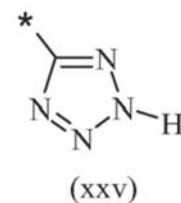
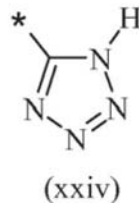
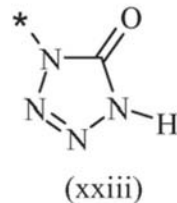
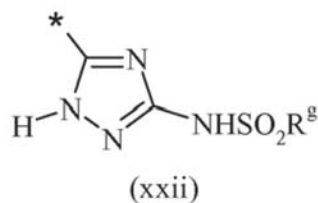
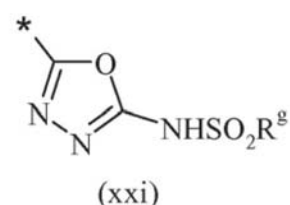
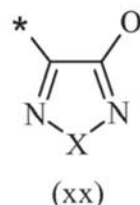
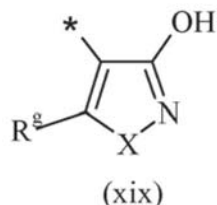
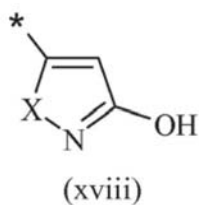
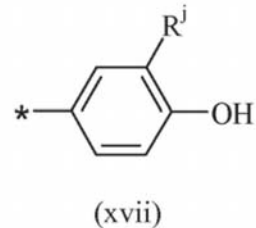
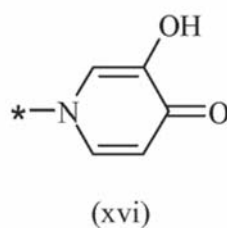
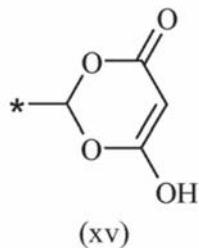
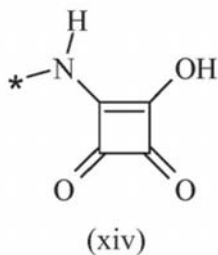
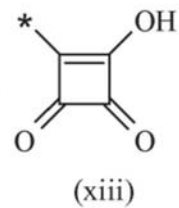
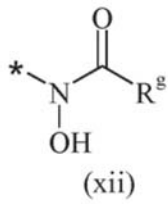
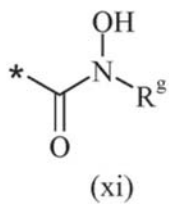
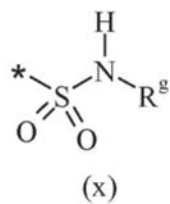
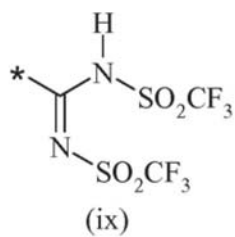
Adecuadamente, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilarilo (C<sub>1-6</sub>)-, 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-, 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-, 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.

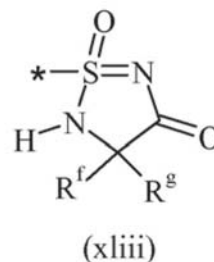
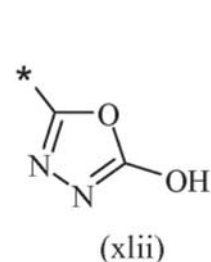
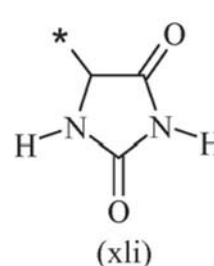
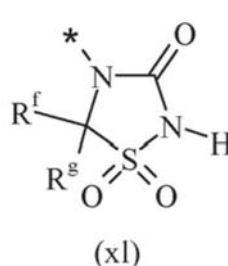
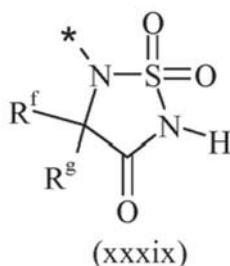
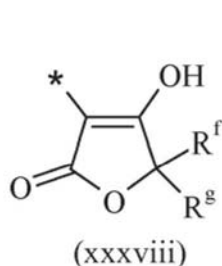
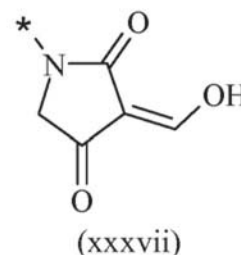
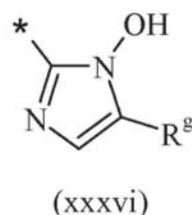
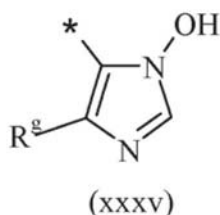
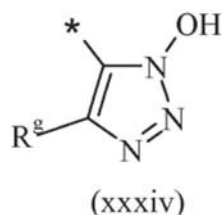
Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquilendioxi 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>), 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>)](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, alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil 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, alquilcarbonilo (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</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>), morfolinilalcoxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilmetilideno 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>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfoximinilo y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

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 (consultese en particular las Figuras 25 y 26). Una alternativa al ácido carboxílico se describe en N Pemberton et al. en ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Los ejemplos típicos de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xliii):



45





5

en la que

- 10 el asterisco (\*) representa el sitio de unión al resto de la molécula;  
 n es cero, 1 o 2;  
 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  
 15 R<sup>j</sup> representa hidrógeno o halógeno.

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

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

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.

- 25 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>.

- 30 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>j</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>j</sup> representa halógeno, especialmente cloro.

- 35 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,  $\Omega$  representa alquilsulfonilaminocarbonilo  $C_{1-6}$ , es decir, un resto de fórmula (iii) como se ha representado anteriormente en el que  $R^9$  representa alquilo  $C_{1-6}$ .

5 En otra realización,  $\Omega$  representa alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , es decir, un resto de fórmula (x) como se ha representado anteriormente en el que  $R^9$  representa alquilo  $C_{1-6}$ .

10 En una realización adicional,  $\Omega$  representa alquilcarbonilaminosulfonilo ( $C_{1-6}$ ), es decir, un resto de fórmula (v) como se ha representado anteriormente en el que  $R^9$  representa alquilo  $C_{1-6}$ .

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , oxo, carboxi y aminosulfonilo.

15 Los ejemplos de sustituyentes particulares en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  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, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxil)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxil)(metoxil)(metil)propilamino, (hidroxil)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-metilamino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxil)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)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.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  incluyen metilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi y aminosulfonilo.

40 Típicamente,  $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, ciano o  $-CO_2R^d$ ; o alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquenilo  $C_{3-7}$ , heteroarilo, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquil ( $C_{1-6}$ )-aril-, heteroarilheterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-, cicloalquil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, cicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquil ( $C_{1-6}$ )-heteroaril-, cicloalquenil ( $C_{4-7}$ )-heteroaril-, bicicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril-, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquil ( $C_{1-6}$ )-heteroaril-, heterocicloalquenil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, heterobicicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril- o espiroheterocicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Adecuadamente,  $R^1$  representa halógeno, ciano o  $-CO_2R^d$ ; o alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquenilo  $C_{3-7}$ , heteroarilo, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquil ( $C_{1-6}$ )-aril-, heteroarilheterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-, cicloalquil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, cicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquil ( $C_{1-6}$ )-heteroaril-, cicloalquenil ( $C_{4-7}$ )-heteroaril-, bicicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril-, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquilheteroaril ( $C_{1-6}$ )-, heterocicloalquenil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, heterobicicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril- o espiroheterocicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 En general,  $R^1$  representa halógeno o ciano; o alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquenilo  $C_{3-7}$ , heteroarilo, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquilarilo ( $C_{1-6}$ )-, heteroarilheterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-, cicloalquil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, cicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquil ( $C_{1-6}$ )-heteroaril-, cicloalquenil ( $C_{4-7}$ )-heteroaril-, bicicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril-, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-alquil ( $C_{1-6}$ )-heteroaril-, heterocicloalquenil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, heterobicicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril- o espiroheterocicloalquil ( $C_{4-9}$ )-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general,  $R^1$  representa halógeno; o  $R^1$  representa arilo o heterocicloalquil ( $C_{3-7}$ )-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

65 En una primera realización,  $R^1$  representa hidrógeno.



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

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

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

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.

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

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.

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

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

20 En una décima realización, R<sup>1</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa 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.

25 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 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.

30 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.

35 En una decimotercera realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)- 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 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.

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

45 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.

65

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 morfoliniletipirazolil- opcionalmente sustituido.

5 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.

10 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.

15 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, morfoliniletipirazolilo, 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]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[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-triazaspiro[4,5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

40 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>, hidroxilo, 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 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>, alquilcarbonilo (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 fármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfoximinilo y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

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

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*-(hidroxietyl)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxi-carbonilmetilo, etoxycarboniletilo, morfoliniletotoxicarbonilo, etoxycarbonil-metilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfoximinilo y

(metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

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

5

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.

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, metil-sulfonylfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonylfenilo, acetilaminosulfonylfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonylpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonyl-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, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonyl)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, metilsulfonylpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonylaminopiridinilo, [bis(metilsulfonyl)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonylpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)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, metilsulfonylpiperazinilpiridinilo, metilsulfonylmetilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxidiazepanilpiridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioacetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonylpiperidinilpirimidinilo, 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, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (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, metilsulfonylaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonylpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonylpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonylpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-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, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletipirazolilo, 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-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-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, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]-decanilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de  $R^1$  incluyen bromo, aminosulfonilfenilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo y morfolinilpirimidinilo.

Típicamente,  $R^2$  representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o  $-OR^a$ ; o  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en  $R^2$  incluyen alcocarbonilo  $C_{2-6}$ .

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en  $R^2$  incluyen etoxicarbonilo.

En una primera realización,  $R^2$  representa hidrógeno. En una segunda realización,  $R^2$  representa halógeno. En un aspecto de esa realización,  $R^2$  representa flúor. En otro aspecto de esa realización,  $R^2$  representa cloro. En una tercera realización,  $R^2$  representa trifluorometilo. En una cuarta realización,  $R^2$  representa  $-OR^a$ . En una quinta realización,  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización,  $R^2$  representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización,  $R^2$  representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización,  $R^2$  representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

Los valores típicos de  $R^2$  incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo,  $-OR^a$ , metilo y etoxicarboniletilo.

Típicamente,  $R^3$  representa hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

En una primera realización,  $R^3$  representa hidrógeno. En una segunda realización,  $R^3$  representa halógeno. En un aspecto de esa realización,  $R^3$  representa flúor. En una tercera realización,  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$ . En un aspecto de esa realización,  $R^3$  representa metilo. En otro aspecto de esa realización,  $R^3$  representa etilo.

En una realización particular,  $R^4$  representa hidrógeno.

Adecuadamente,  $R^5$  representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización,  $R^5$  representa hidrógeno. En una segunda realización,  $R^5$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , en especial, metilo.

Adecuadamente,  $R^6$  representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una primera realización,  $R^6$  representa hidrógeno. En una segunda realización,  $R^6$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización,  $R^6$  representa metilo. En otro aspecto de esa realización,  $R^6$  representa etilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  o  $R^e$ , o sobre el resto heterocíclico  $-NR^bR^c$ , incluyen halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi  $C_{1-6}$ alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , hidroxil, hidroxialquilo ( $C_{1-6}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-6}$ ), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo  $C_{2-6}$ , carboxi, alcocarbonilo  $C_{2-6}$ , alquilcarboniloxi  $C_{2-6}$ , amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino ( $C_{1-6}$ ), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino  $C_{2-6}$ , alquilcarbonilamino  $C_{2-6}$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ), alcocarbonilamino  $C_{2-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_{1-6}$  y dialquilaminocarbonilo ( $C_{1-6}$ ).

- 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 sobre 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, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.
- De manera ilustrativa, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, *N*-butilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, morfolino, 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, pirrolidino 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, alcocarbonilo C<sub>2-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>) y alcocarbonilamino C<sub>2-6</sub>.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>b</sup> incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *tert*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *tert*-butoxicarbonilamino.
- Los valores específicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfinoetilo, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *tert*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidino, *tert*-butoxicarbonilpirrolidino 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.
- 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>.

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

5

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

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

10 Los valores específicos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, acetilpiperidino y *tert*-butoxicarbonilpiperidino,

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.

15

Como alternativa, el resto -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> puede representar adecuadamente azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, isoxazolidino, tiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo u homopiperazino-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20

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>, carboxilo, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, amino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo.

25

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, carboxilo, etoxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *tert*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

30

Los valores específicos del resto -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen azetidino-1-ilo, hidroxiazetidino-1-ilo, hidroximetilazetidino-1-ilo, (hidroxil)(hidroximetil)azetidino-1-ilo, aminometilazetidino-1-ilo, cianoazetidino-1-ilo, carboxiazetidino-1-ilo, aminoazetidino-1-ilo, aminocarbonilazetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, aminometilpirrolidino-1-ilo, oxopirrolidino-1-ilo, acetilaminometilpirrolidino-1-ilo, *tert*-butoxicarbonilaminopirrolidino-1-ilo, oxooxazolidino-3-ilo, hidroxisoxazolidino-2-ilo, tiazolidino-3-ilo, oxotiazolidino-3-ilo, dioxoisotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, hidroxipiperidino-1-ilo, hidroximetilpiperidino-1-ilo, aminopiperidino-1-ilo, acetilaminopiperidino-1-ilo, *tert*-butoxicarbonilaminopiperidino-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, metilpiperazino-1-ilo, metilsulfonilpiperazino-1-ilo, oxopiperazino-1-ilo, acetilpiperazino-1-ilo, etoxicarbonilpiperazino-1-ilo y oxohomopiperazino-1-ilo.

35

40 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.

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

45

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, alquilcarboniloxo C<sub>2-6</sub> y dialquilamino (C<sub>1-6</sub>).

50 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.

60

65 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, clortienilo, 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.

5

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

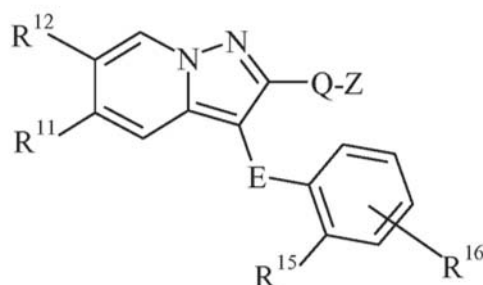
En una realización, R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, por ejemplo, metilo o propilo, en especial, metilo. En otra realización, R<sup>e</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización,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

10

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

15

Una subclase de compuestos desvelados en el presente documento está representada por los compuestos de fórmula (IIA), que incluye 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 cocristales de los mismos:



(IIA)

20

en la que

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>, heterocicloalquenilo 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-, 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;

30

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>, alquilsulfinilo 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, alcoxicarbonilo 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, Q y Z son como se ha definido anteriormente.

35

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, alquenilo C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C<sub>3-7</sub>), alquilendioxi C<sub>1-3</sub>, 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>, 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 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*-[dialquil (C<sub>1-6</sub>)]aminoalquil (C<sub>1-6</sub>)-*N*-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)amino, (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>), heteroarilalquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroarilalquil (C<sub>1-6</sub>)amino, alquil C<sub>2-6</sub> carbonilamino, *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, alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilamino, *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[(alquil C<sub>1-6</sub>)-sulfonil]amino, bis[alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfonil]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>)-

40

45

50

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>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcoxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilmetilidenilo 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>, hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>),  
 5 dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminocarbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfoximinilo 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, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxio)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxio)(metil)propilamino, (hidroxio)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxio)propilamino, morfoliniletilamino, 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, acetoxisopropilo, 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>, 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-, 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-, 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-, heterobicicloalquilheteroaril (C<sub>4-9</sub>)- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar  
 35 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R<sup>11</sup> representa halógeno; o 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.

A continuación se exponen diversas realizaciones y aspectos de los compuestos de fórmula (IIA), como se desvelan en el presente 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 alquino 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 heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

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.

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.

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.

5 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.

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

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 tetrahidropiranilpiridinil- 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 diazepanilpiridinil- 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 tetrahydrofuranilpirimidinil- 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 tetrahidropiranilpirimidinil- 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 decimoctavo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa diazepanilpirimidinil- 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 oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R<sup>11</sup> representa piperidinil-pirazinil- opcionalmente sustituido.

40 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.

45 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 heterobicioalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

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

En una decimoctava 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.

55 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, 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, tetrahydrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo,

5 oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, 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]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[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-triazaspiro[4,5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

15 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, 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>, 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-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]sulfonil]amino, bis[alquil (C<sub>1-6</sub>)]sulfonil]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>), 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 como se define en el presente documento, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C<sub>1-6</sub>)sulfoximinilo y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[N-(alquil C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

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

30 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, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

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

45 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-hidroxi-2-propilo.

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, *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, 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, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, N-(hidroxietil)-N-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo,

- carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo,  
(carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo,  
(metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo,  
carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo,  
5 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,  
10 (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo,  
metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-  
butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo,  
etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo,  
15 oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo,  
hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo,  
(*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo,  
hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo,  
carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo,  
hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo,  
20 (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,  
25 (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxi)piperidinilpirimidinilo,  
(amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo,  
etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,  
(metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,  
30 (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (*N*-  
butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-  
(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,  
(carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,  
etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,  
35 acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,  
hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,  
metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,  
carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo,  
trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo,  
40 hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo,  
carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo,  
carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo,  
(oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo,  
hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo,  
morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-  
45 azabicciclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo, 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-  
50 azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 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-  
55 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,  
2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-  
triazoespiro[4,5]-decanilpirimidinilo.
- 60 Los valores ilustrativos de R<sup>11</sup> incluyen bromo, aminosulfonilfenilo, carboxipiperidinilpirimidinilo,  
(carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo y  
morfolinilpirimidinilo.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>12</sup> incluyen alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>.
- 65 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>12</sup> incluyen etoxicarbonilo.

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.

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

Típicamente, 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, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

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.

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.

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

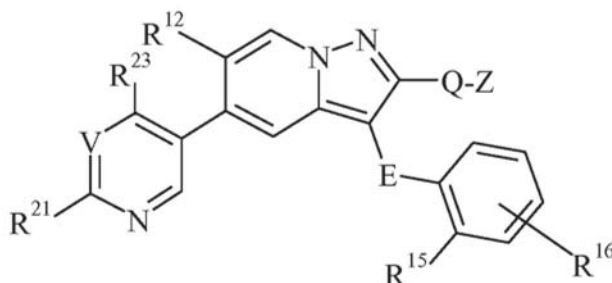
Los valores típicos de R<sup>16</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

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.

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>.

En el presente documento también se desvelan compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:



en la que

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, trifluorometoxi, carboxialquilo (C<sub>3-7</sub>), alquilo 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>), alcocixarbonilamino 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>), alcocixarbonilo C<sub>2-6</sub>, morfolinilalcocixarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcocixarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocixarbonilmetilidenilo 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>), 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>), cicloalquenilo (C<sub>4-7</sub>), bicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), heterocicloalquenilo (C<sub>3-7</sub>), heterobicycloalquilo (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;

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, Q, Z, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se han definido anteriormente.

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

Típicamente, R<sup>21</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alquenilo C<sub>2-6</sub>, hidroxil, 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, morfolinilalcocixarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>2-6</sub>carbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>) o alcoxi C<sub>2-6</sub> carbonilmetilidenilo; o R<sup>21</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>4-7</sub>), bicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), heterobicycloalquilo (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.

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

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituido, los 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.

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

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, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, 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 heterocicloalquenilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.

Donde R<sup>21</sup> representa un grupo heterobicycloalquilo (C<sub>4-9</sub>) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]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, 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, los valores típicos 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-diazaespiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R<sup>21</sup> representa hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R<sup>21</sup> representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3,1,0]hexanilo, biciclo[4,1,0]heptanilo, biciclo[2,2,2]octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, 3-azabicyclo[3,1,1]heptano, 3-azabicyclo[4,1,0]heptano, 2-oxabicyclo[2,2,2]octano, 3-azabicyclo[3,2,1]octano, 8-azabicyclo[3,2,1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[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, cianoalquilo (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, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, 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>), alcóxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, morfolinilalcóxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilmetilideno 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>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfoximinilo 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 alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo y carboxi.

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, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, acetilaminometilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, morfolinil-etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilideno, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolio, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolio, 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 metilo, metilsulfonilo, oxo y carboxi.

Típicamente, R<sup>21</sup> representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxietil]etilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, fluorometil-ciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxi-ciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibicyclo[3,1,0]hexano, etoxicarbonilbicyclo[3,1,0]hexano, carboxibicyclo[4,1,0]heptano, carboxibicyclo[2,2,2]octano, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxil)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidino, tetrazolil-azetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxi-pirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonil-pirrolidino, fluorotetrahidropirano, hidroxitetrahidropirano, piperidino, difluoro-piperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxil)(nitrometil)piperidino, (hidroxil)-(metil)piperidino, (hidroxil)(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)(hidroxil)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxil)piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonil-piperidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidino, (metoxil)(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, acetilaminosulfonilpiperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolil-piperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetil-piperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino,

oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, carboxipiperazinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarboniletilpiperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetil-morfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetil-morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxi-azepanilo, carboxioxazepanilo, oxidiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxo-  
 5 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-  
 10 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-  
 15 azaespiro[3,5]nonanilo o (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]-decanilo.

Los valores ilustrativos de R<sup>21</sup> incluyen carboxipiperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, oxopiperazinilo y morfolinilo.

20 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>.

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

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

30 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.

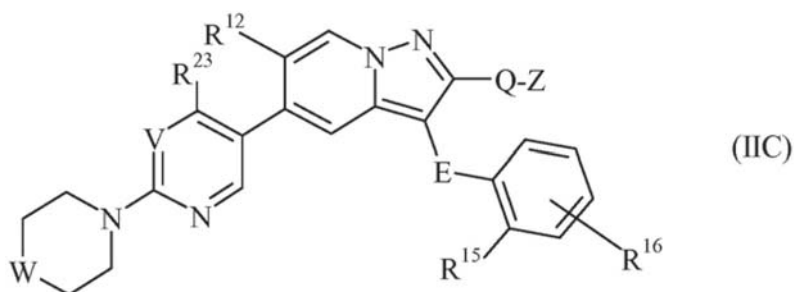
En general, R<sup>23</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

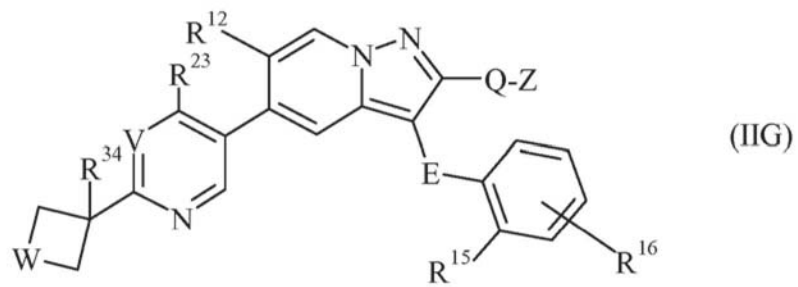
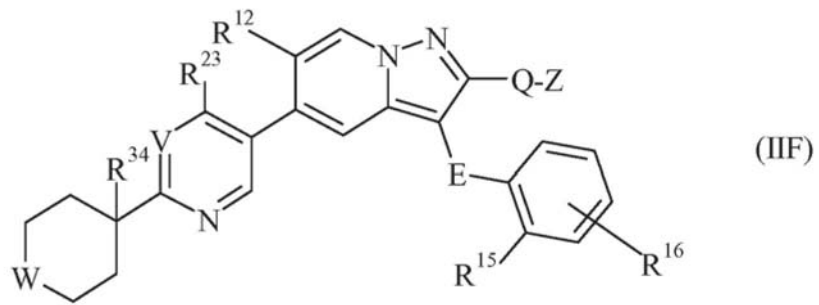
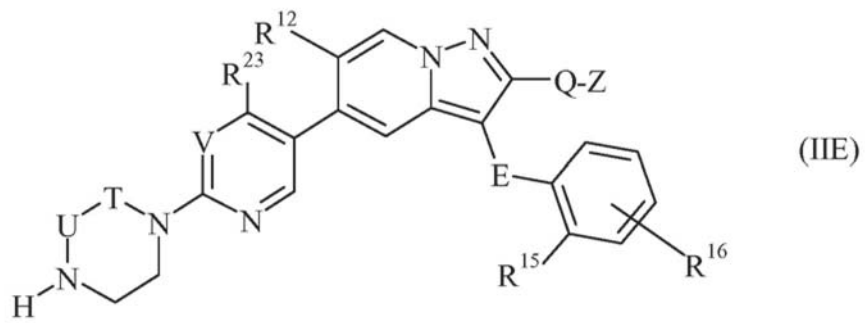
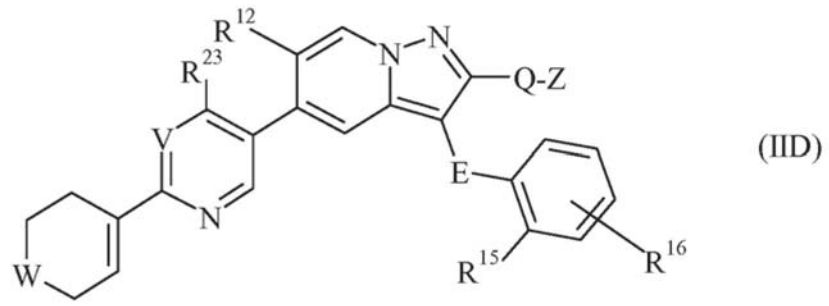
35 Adecuadamente, R<sup>23</sup> representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

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

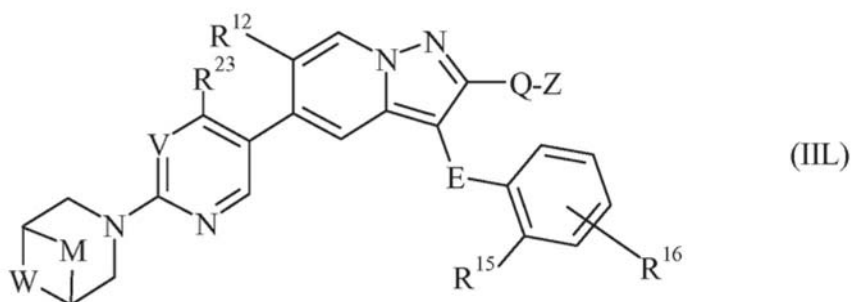
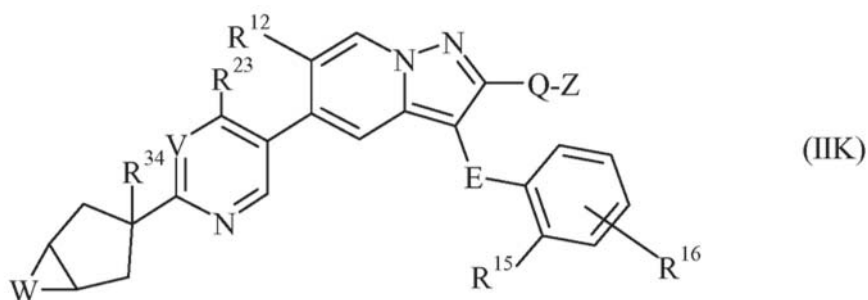
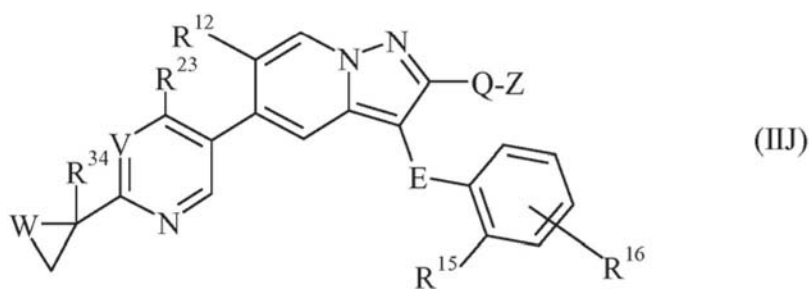
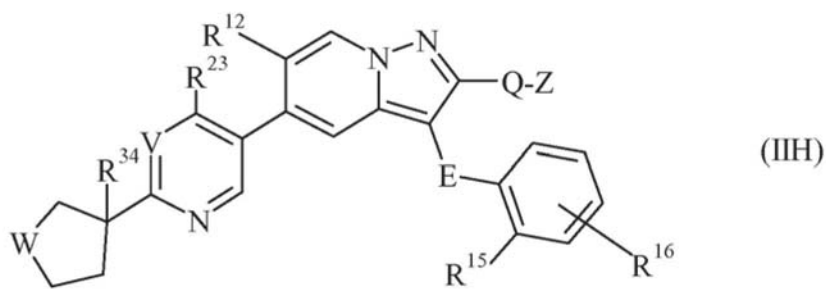
40 En una realización, R<sup>23</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>23</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, en especial, metilo. En una realización adicional, R<sup>23</sup> representa trifluorometilo. En una realización adicional, R<sup>23</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>,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

45 En el presente documento también se desvelan 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 cocristales de los mismos:









en la que

- 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>6</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>, 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>), alcóxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcóxicarbonil 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>);
- 20 R<sup>32</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, 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>), alcóxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcóxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquil (C<sub>1-6</sub>)sulfoximinilo, [(alquil C<sub>1-6</sub>)]/N-alquilo (C<sub>1-6</sub>)sulfoximinilo, un resto de profármaco o

isómero de ácido carboxílico  $\Omega$  o -alquil (C<sub>1-6</sub>)- $\Omega$ ;

R<sup>33</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino o carboxi;

5 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>, alquilsulfinilo 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, Q, Z, R<sup>6</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>23</sup> y  $\Omega$  son como se han definido anteriormente.

En una primera realización, T representa -CH<sub>2</sub>-. En una segunda realización, T representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

10 En una primera realización, U representa C(O). En una segunda realización, U representa S(O)<sub>2</sub>.

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>).

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

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>6</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>).

20 C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>).

En una realización, -M- representa -CH<sub>2</sub>-. En otra realización, -M- representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

25 Típicamente, R<sup>31</sup> representa hidrógeno, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfinilo 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>), aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C<sub>1-6</sub> o dialquilaminosulfinilo (C<sub>1-6</sub>).

30 Adecuadamente, R<sup>31</sup> representa alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>.

Los valores típicos de R<sup>31</sup> incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfinilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfinilo, metilaminosulfinilo y dimetilaminosulfinilo.

35 Un valor particular de R<sup>31</sup> es metilsulfinilo.

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  $\Omega$  o -alquil (C<sub>1-6</sub>)- $\Omega$ .

40 Típicamente, R<sup>32</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfinilo 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>), aminosulfinilo, alquil (C<sub>1-6</sub>)sulfoximinilo, [(alquil C<sub>1-6</sub>)]/N-alquilo (C<sub>1-6</sub>)sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquil (C<sub>2-6</sub>)alquilcarbonilamino-sulfinilo, alcoxiaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.

45 Los valores típicos de R<sup>32</sup> incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metilsulfinilo, formilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, aminosulfinilo, metilsulfoximinilo, (metil)(N-metil)sulfoximinilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfinilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo e hidroxioxadiazolilo.

50 hidroxioxadiazolilo.

En una realización seleccionada, R<sup>32</sup> representa carboxi.

En general, R<sup>33</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

55 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.

60 Valores particulares de R<sup>33</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

En una primera realización, R<sup>33</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>33</sup> representa halógeno. En un 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

65 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 alcoxi 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.

5 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 hidroxilo. 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 alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilsulfinilo. 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.

15 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.

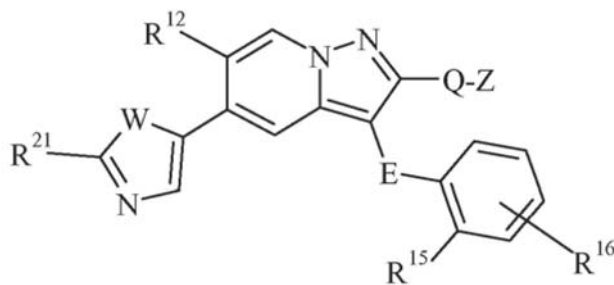
20 Típicamente, R<sup>34</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>).

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

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

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

30 En el presente documento también se desvelan 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)

35 en la que E, Q, Z, W, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>21</sup> son como se han definido anteriormente.

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

40 Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y co-cristales de los mismos.

45 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.

50 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 Behçet y enfermedad 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 de mielodisplasia, 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, en el pulmón, mama, rectal, 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 una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la 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.

5 Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

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

15 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 dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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 cetarílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

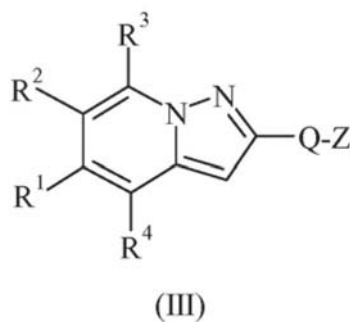
45 Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico,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

50 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.

55 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.

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.

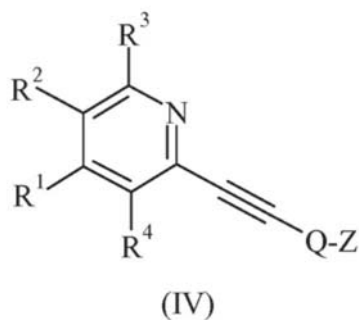
65 Los compuestos de la fórmula (I) anterior en la que E representa  $-CH_2-$  pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-CHO con un compuesto de fórmula (III):



en la que Q, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha definido anteriormente; en presencia de trietilsilano y un ácido.

- 5 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente clorado, tal como diclorometano. El ácido empleado en la reacción será, adecuadamente, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

- 10 Los intermedios de fórmula (III) anteriores pueden prepararse mediante un procedimiento de dos etapas que comprende (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula H<sub>2</sub>N-L<sup>1</sup> con un compuesto de fórmula (IV):



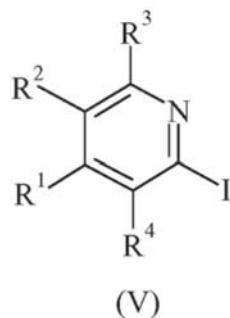
- 15 en la que Q, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado; y (ii) tratamiento con una base.

El grupo saliente L<sup>1</sup> es típicamente un resto arilsulfonato, por ejemplo, 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato.

- 20 La etapa (i) se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C<sub>1-4</sub>, tal como etanol.

La etapa (ii) se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C<sub>1-4</sub>, tal como etanol. La base empleada en la reacción será, adecuadamente, una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato de metal alcalinotérreo, tal como carbonato de potasio.

- 25 Los compuestos intermedios de fórmula (IV) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula H-C=C-Q-Z con un compuesto de fórmula (V):



- 30 en la que Q, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de

transición.

El catalizador de metal de transición de uso en la reacción anterior es adecuadamente un complejo de paladio tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II). La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en presencia de una sal de cobre (I), por ejemplo, yoduro de cobre (I), y una base, adecuadamente, una base orgánica, tal como trietilamina.

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (V) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

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 a agente reductor, tal como borohidruro sódico.

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 por tratamiento con clorotrimetilsilano y yoduro de sodio; 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, (2,2'-bipiridin)diclororutenio (II) hidrato, en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch) y una base, por ejemplo, una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

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.

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) en la que -Q-Z representa -CH<sub>2</sub>OH puede arilarse en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con el hidróxido de heteroarilo o arilo adecuado. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH<sub>2</sub>OH puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -Q-Z representa -CH<sub>2</sub>S-Z mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con un compuesto de fórmula Z-SH, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH<sub>2</sub>OH puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -Q-Z representa -CH<sub>2</sub>CN mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con una sal cianuro, tal como cianuro sódico. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente mediante tratamiento con trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con diflúor 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.

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 mediante tratamiento con el tosilato de alquilo adecuado 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 puede metilarse mediante tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-H puede acilarse mediante tratamiento con el cloruro de ácido adecuado, 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.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-H puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que 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> adecuado, 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 base, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

5 Un compuesto de fórmula (I) sustituido con amino (-NH<sub>2</sub>) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilsulfonilamino 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. Asimismo, 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 alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, tal como cloruro de metanosulfonilo.

15 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® (peroximonosulfato potásico).

20 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.

25 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.

30 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), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de 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.

40 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 obtenido de este modo con un arilo sustituido con halo o tosilo apropiadamente funcionalizado, derivado de heteroarilo o 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 convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de 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.

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 alquínico C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido mediante tratamiento con un derivado de alquino adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxibut-3-ina. 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.

55 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).

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 2-(metoxycarbonil)-etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alqueno 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(II) o bis(dibencilidenoacetona)paladio(0), y un reactivo, tal



como tri(orto-tolil)fosfina.

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  
5 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.

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

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

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo  $C_{2-6}$ , tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi  
25  $(-CO_2H)$  por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-(*terc*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente 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.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo  $C_{2-6}$ , tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, como alternativa puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene  
30 un resto carboxi  $(-CO_2H)$  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.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi  $(-CO_2H)$  puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida mediante tratamiento con la amina adecuada en presencia de un  
35 agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo  $(C=O)$  puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto  $-C(CH_3)(OH)-$  mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio.  
40 Asimismo, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo  $(C=O)$  puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto  $-C(CF_3)(OH)-$  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  $-C(CH_2NO_2)(OH)-$  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 peryodinano de  
50 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  $R^1$  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  
55 reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto adecuado de fórmula  $R^1-H$  [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  
60 inorgánica, tal como *terc*-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 compuesto correspondiente que contiene un resto etoxicarbonilmetilideno mediante tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una  
65 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.

5 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 cicloalqueno 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.

15 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-(1H-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, ácido 2-(piperazin-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.

25 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.

30 Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos dan 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, los derivados diastereoméricos, por ejemplo, sales, se pueden producir 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. Por otra parte, 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, también pueden usarse recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

50 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 & Sons, 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.

55 Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma potente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF $\alpha$  cuando se analizan en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito más adelante en el presente documento. Por otra parte, ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma potente la activación de NF- $\kappa$ B inducida por TNF $\alpha$  en el ensayo del gen indicador descrito a continuación.

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

### *Preparación del compuesto (A)*

65 1-(2,5-dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-bencimidazol, en lo sucesivo denominado "Compuesto (A)", puede prepararse mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 499 del documento WO

2013/186229 (publicado el 19 de diciembre de 2013); o por un procedimiento análogo al mismo.

#### *Preparación de conjugado de fluorescencia*

5 El *compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). El éster de 5(-6)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 de color amarillo brillante. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, la mezcla se  
10 tornó de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después de mezclar, se retiró una parte  
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 cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos,  
ambos con masa (M+H)<sup>+</sup> = 860,8 amu, correspondiente a los dos productos formados con el grupo  
carboxifluoresceína 5 y 6 sustituidos. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tuvo una masa de  
15 (M+H)<sup>+</sup> = 502,8 amu, correspondiente al *Compuesto (A)*. No se observó ningún pico para el éster de succinimilo 5 (-  
6) carboxifluoresceína sin reaccionar. Las áreas de los picos fueron 22,0 %, 39,6 % y 31,4% para las tres señales, lo  
que indica una conversión del 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto de  
tiempo. Se extrajeron alícuotas de 20  $\mu$ l adicionales después de varias horas y, luego, después de agitar durante la  
noche, se diluyeron como antes y se sometieron a análisis LC-MS. El porcentaje de conversión se determinó como  
20 79,8 % y 88,6 % respectivamente en estos puntos temporales. La mezcla se purificó en un sistema de HPLC  
preparativa dirigida por UV. Las fracciones purificadas reunidas se liofilizaron para eliminar el exceso de disolvente.  
Después de liofilización, se recuperó un sólido naranja (23,3 mg), equivalente a 0,027 mmol de conjugado de  
fluorescencia, correspondiente a un rendimiento global del 53 % para la reacción y la purificación por HPLC  
preparativa.

#### *Inhibición de la unión de conjugados de fluorescencia a TNF $\alpha$*

25 Los compuestos se probaron a 10 concentraciones a partir de 25  $\mu$ M en una concentración final de ensayo de  
DMSO al 5 %, 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 y una 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> utilizando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

35 Cuando se prueba en el ensayo de polarización de fluorescencia, se descubrió que todos los compuestos de los  
ejemplos adjuntos mostraban valores de CI<sub>50</sub> de 50  $\mu$ M o mejores.

#### **Ensayo de gen indicador**

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

40 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 estable transfectada en HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el  
control del promotor mínimo de IFN $\beta$  fusionado a cinco sitios de unión de NF- $\kappa$ B. La secreción de SEAP por estas  
45 células se estimula de una manera dependiente de la dosis por TNF $\alpha$ , con una CE<sub>50</sub> de 0,5 ng/ml para TNF $\alpha$   
humano. Los compuestos se diluyeron a partir de reservas de DMSO 10 mM (concentración de ensayo final de  
0,3 %) para generar una curva de dilución en serie triple 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 la adición a una placa de  
microtitulación de 384 pocillos y se incubó durante 18 horas. La concentración final de TNF $\alpha$  en la placa de ensayo  
50 fue de 0,5 ng/ml. La actividad de SEAP se determinó en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por  
ejemplo, edios de detección QUANTI-Blue™ o HEK-Blue™ (InvivoGen). Se calculó el porcentaje de inhibiciones  
para diluciones del compuesto entre un control de 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.

55 Cuando se prueba en el ensayo de gen indicador, se descubrió que determinados compuestos de los ejemplos  
adjuntos mostraban valores de CI<sub>50</sub> de 50  $\mu$ M o mejores.

#### **Ejemplos**

60 Cualquier ejemplo que no esté dentro de las reivindicaciones se describe solo con fines de referencia.

#### **Abreviaturas**

DCM: diclorometano

MeOH: metanol

MTBE: éter metil *terc*-butílico

EtOAc: acetato de etilo

DMSO: dimetilsulfóxido

TFA: ácido trifluoroacético

EtOH: etanol	Et <sub>2</sub> O: éter dietílico
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (N)	
h: hora	M: masa
HPLC: Cromatografía de líquidos de alto rendimiento LCMS: Cromatografía líquida Espectrometría de masas	
ES+: Ionización positiva con electronebulización	TA: tiempo de retención

**Nomenclatura**

- 5 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 µm
Fase móvil A:	Formiato de amonio 10 mM en agua + amoníaco al 0,1 %
Fase móvil B:	acetonitrilo + 5 % de disolvente A + 0,1 % de amoníaco
Volumen de inyección:	5,0 µl
Caudal:	1,00 ml/minuto
Programa de gradiente:	5 % de B a 95 % de B en 4 minutos; mantener en reposo 5,00 minutos; a los 5,10 minutos la conc. de B es del 5 % hasta los 6,5 minutos

**INTERMEDIO 1**

- 10 (*terc*-butoxicarbonilamino) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato

A una solución agitada de cloruro de 2,4,6-trimetilbenceno-1-sulfonilo (4,80 g, 22,01 mmol) e hidroxycarbamato de *terc*-butilo (3,22 g, 24,21 mmol) en MTBE (45 ml) se añadió trietilamina (3,40 ml, 24,21 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con MTBE (100 ml) y hexano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (6,44 g, 93 %). δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,57 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

**INTERMEDIO 2**Amino 2,4,6-trimetilbencenosulfonato

25 El TFA (10 ml) se enfrió a temperatura de hielo, a continuación, se añadió el *Intermedio 1* (5,0 g, 15,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, a continuación, se vertió sobre hielo picado. El precipitado blanco resultante se eliminó por filtración, luego se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío, para obtener el *compuesto del título* (4,1 g, cuantitativo) como un sólido blanco. Este material se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,99 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,32 (s, 3H).

**INTERMEDIO 3**4-bromo-2-(prop-1-inil)piridina

35 Una solución agitada de 4-bromo-2-yodopiridina (20,0 g, 70,66 mmol) en trietilamina (100 ml) se purgó con nitrógeno gaseoso durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (1,23 g, 1,77 mmol) y CuI (671 mg, 3,53 mmol), seguido de purga con gas propino durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, luego se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (10 ml) y salmuera (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, alúmina neutra, 10 % de EtOAc en hexano) para dar el *compuesto del título* (13,2 g, 95 %). δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,33 (d, 1H, J 5,2 Hz), 7,53 (d, 1H, J 2,0 Hz), 7,36 (dd, 1H, J 5,4, 1,9 Hz), 2,08 (s, 3H). LCMS (ES+) 195,9 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,23 minutos.

**INTERMEDIO 4**

- 45 5-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina

50 A una solución agitada del *Intermedio 3* (1,0 g, 5,10 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió el *Intermedio 2* (2,19 g, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después el disolvente se retiró al vacío. El material resultante (1,98 g) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,86 g, 28,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 44 h, luego se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (10 ml) y salmuera (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en

columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 5 % en hexano) para dar el *compuesto del título* (0,3 g, 28 %).  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,20 (d, 1H, *J* 7,4 Hz), 7,57 (dd, 1H, *J* 2,2, 0,9 Hz), 6,72 (dd, 1H, *J* 7,2, 2,1 Hz), 6,22 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

#### **INTERMEDIO 5**

5

##### Ácido 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ilborónico

Una mezcla de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (3 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 se desechó. El filtrado se concentró al vacío y se añadió agua (aproximadamente 10 ml). La mezcla se introdujo en un frigorífico 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 blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,64 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,65 (m, 4H). LCMS (ES+) 210 (M+H)<sup>+</sup>, TR 0,15 minutos.

#### **INTERMEDIO 6**

20

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

Se suspendieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (2,00 g, 12,6 mmol) y ácido isonipecóico (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 y se concentró a sequedad al vacío. 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 proporcionar el *compuesto del título* (1,90 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (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). LCMS (ES+) 252 (M+H)<sup>+</sup>.

30

#### **INTERMEDIO 7**

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

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 en irradiación de microondas durante 45 minutos. El líquido sobrenadante se decantó de la suspensión y el residuo se trituró con MeOH y Et<sub>2</sub>O. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (706 mg, 30 %) en forma de un sólido rosa claro. LCMS: MH<sup>+</sup> 223.

40

#### **INTERMEDIO 8**

##### 4-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-dimetilimidazo[1,5-*a*]-piridin-5-il)pirimidin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un frasco de microondas de 10 ml se tomaron el *Ejemplo 1* (200 mg, 0,54 mmol), ácido {2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il] pirimidin-5-il}borónico (231 mg, 0,59 mmol) y carbonato de sodio (171 mg, 1,62 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (197 mg, 0,27 mmol), seguido de desgasificación de nuevo durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas, después, se diluyó con EtOH (20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, después, se purificó por cromatografía en columna (5-10 % de MeOH/DCM), para dar el *compuesto del título* (298 mg, cuantitativo). LCMS (ES+) 551,5 (M+H)<sup>+</sup>, TR 3,62 minutos.

#### **INTERMEDIO 9**

55

##### 3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metil-5-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]-pirazolol[1,5-*a*]piridina

El *intermedio 8* (298 mg, 0,54 mmol) se disolvió en HCl 4 M/1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. El HCl/1,4-dioxano se eliminó al vacío para dar el *compuesto del título* (205 mg, 83 % en bruto), que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES+) 451,5 (M+H)<sup>+</sup>, TR 3,11 minutos.

#### **INTERMEDIO 10**

65

##### ácido 4-METILpiperidin-4-carboxílico

A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (900 mg, 3,73 mmol) en 1,4-dioxano (3

ml) a 0 °C se añadió HCl 4N en 1,4- dioxano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (450 mg, 85 %) como un sólido, que se usó sin purificación adicional.

## 5 **INTERMEDIO 11**

### Ácido 1-(5-boronopirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

10 A una solución del *Intermedio 10* (434 mg, 3,03 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió trietilamina (0,76 ml, 7,59 mmol), seguido de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (400 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h, después se concentró al vacío. El sólido en bruto obtenido se lavó con agua, después se secó, para dar el *compuesto del título* (500 mg, 74 %). LCMS (ES+) 265 (M+H)+, TR 0,36 minutos.

### EJEMPLO DE REFERENCIA 1

15

### 5-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina

20 A una solución agitada de TFA (0,4 ml, 7,2 mmol) y trietilsilano (1,2 ml) en DCM (3 ml) se añadió el *intermedio 4* (152 mg, 0,72 mmol), seguido de 2-(difluorometoxi)benzaldehído (0,3 ml, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, a continuación, se concentró al vacío y se repartió entre DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 10-25 % en hexano) para dar el *compuesto del título* (100 mg, 38 %) como un sólido marrón. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,18 (d, 1H, J 7,2 Hz), 7,43 (d, 1H, J 1,6 Hz), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,15-6,90 (m, 3H), 6,80-6,60 (m, 1H), 6,55 (t, 1H, J 73,6 Hz), 4,01 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). LCMS (ES+) 369,0 (M+H)+, RT 2,82 minutos.

### **Ejemplo 2**

### 30 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-pirazolo[1,5-a]piridina

35 En un frasco de microondas de 10 ml se tomaron el *Ejemplo 1* (150 mg, 0,4 mmol), *Intermedio 5* (116 mg, 0,4 mmol) y carbonato sódico (127 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (146 mg, 0,2 mmol), seguido de desgasificación de nuevo durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas, después, se diluyó con EtOH (20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, después se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (47 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,66 (s, 2H), 8,41 (d, 1H, J 7,2 Hz), 7,55 (s a, 1H), 7,30-7,10 (m, 4H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,86 (t, 1H, J 74,4 Hz), 4,14 (s, 2H), 3,90-3,70 (m, 8H), 2,37 (s, 3H). LCMS (ES+) 452 (M+H)+, TR 2,76 minutos.

### **EJEMPLO DE REFERENCIA 3**

### 45 4-[3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilpirazolo [1,5-a] piridin-5-il]bencenosulfonamida

50 En un frasco de microondas de 10 ml se tomaron el *Ejemplo 1* (250 mg, 0,68 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro-lan-2-il)bencenosulfonamida (230 mg, 0,81 mmol) y carbonato de sodio (216 mg, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (249 mg, 0,34 mmol), seguido de desgasificación de nuevo durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas, después, se diluyó con EtOH (20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, después se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el *compuesto del título* (91 mg, 32 %) en forma de un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,45 (d, 1H, J 7,2 Hz), 8,02-7,94 (d, 2H, J 12,4 Hz), 7,87-7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,69 (s a, 1H), 7,30-7,09 (m, 5H), 6,86 (t, 1H, J 74 Hz), 4,16 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). LCMS (ES+) 444 (M+H)+, TR 2,45 minutos.

### **Ejemplo 4**

### 60 Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilpirazolo[1,5-a]-piridin-5-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico

65 En un frasco de microondas de 10 ml se tomaron el *Ejemplo 1* (250 mg, 0,68 mmol), *Intermedio 6* (204 mg, 0,82 mmol) y carbonato sódico (216 mg, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (249 mg, 0,34 mmol), seguido de desgasificación de nuevo durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas, después, se diluyó con EtOH (20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, después se purificó mediante HPLC preparativa, para

proporcionar el *compuesto del título* (59 mg, 18 %) en forma de un sólido blanquecino.  $\delta_H$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,53 (s, 2H), 8,40 (d, 1H, J 7,2 Hz), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,56 (t, 1H, J 74 Hz) 4,69 (d, 2H J = 13,2 Hz), 4,08 (s a, 2H), 3,15 (t, 2H, J 11,2 Hz), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H). LCMS (ES+) 494 (M+H)<sup>+</sup>, TR 1,91 minutos.

5

**Ejemplo 5**

4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]1-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

10 En un frasco de microondas de 10 ml se tomaron el *Ejemplo 1* (100 mg, 0,27 mmol), *Intermedio 7* (88 mg, 0,29 mmol) y carbonato sódico (85 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (95 mg, 0,13 mmol), seguido de desgasificación de nuevo durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas, después, se diluyó con EtOH (20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, después se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (24 mg, 19 %) en forma de un sólido blanquecino.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,58 (s, 2H), 8,39 (d, 1H, J 7,2 Hz), 7,32 (s a, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,82-6,35 (m, 1H), 6,56 (t, 1H, J 74 Hz), 6,13 (s a, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,16-4,07 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS (ES+) 465 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,22 minutos.

20

**Ejemplo 6**

3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-5-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]pirazolo [1,5-a]piridina

25 A una solución agitada del *Intermedio 9* (205 mg, 0,45 mmol) en DCM (4 ml) se añadieron trietilamina (0,3 ml, 2,25 mmol) y cloruro de mesilo (0,1 ml, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, después se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (27 mg, 11 %) en forma de un sólido blanquecino.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,56 (s, 2H), 8,39 (d, 1H, J 7,2 Hz), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,81-6,70 (m, 1H), 6,56 (t, 1H, J 74,4 Hz), 4,20-4,00 (m, 6H), 3,40-3,30 (m, 4 H), 2,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). LCMS (ES+) 529 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,68 minutos.

30

**Ejemplo 7**

35 Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

En un frasco de microondas de 10 ml se tomaron el *Ejemplo 1* (120 mg, 0,32 mmol), *Intermedio 11* (84 mg, 0,32 mmol) y carbonato sódico (102 mg, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0,096 mmol), seguido de desgasificación de nuevo durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas, después, se diluyó con EtOH (20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, después se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (18 mg, 11 %) en forma de un sólido de color pardo.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,52 (s, 2H), 8,39 (d, 1H, J 7,2 Hz), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 3H), 6,81-6,71 (m, 1H), 6,55 (t, 1H, J 74,4 Hz), 4,40 (dd, 2H, J 13,7, 4,8 Hz), 4,08 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (d, 2H, J 13,7 Hz), 1,60-1,44 (m, 2H), 1,33 (s, 3H). LCMS (ES+) 508 (M+H)<sup>+</sup>, TR 2,12 minutos.

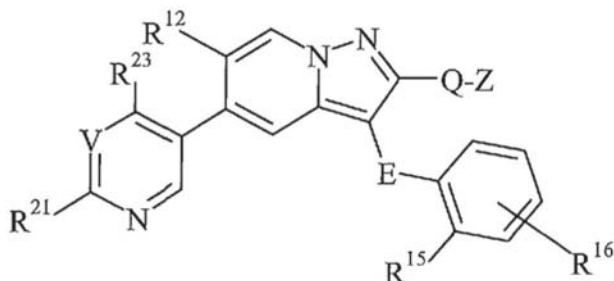
40

45

## REIVINDICACIONES

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

5



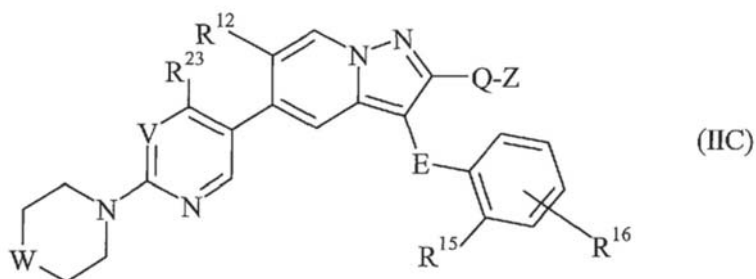
(IIB)

en la que

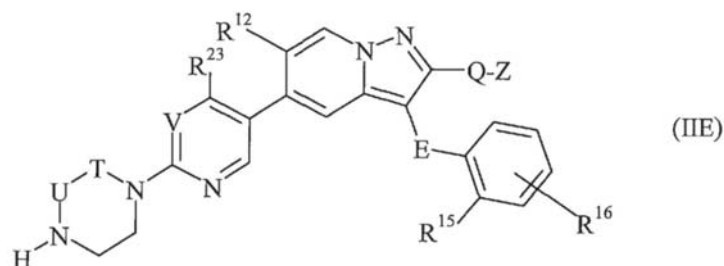
- 10 E representa -CH<sub>2</sub>-;  
 Q representa -CH<sub>2</sub>-;  
 Z representa hidrógeno o metilo;  
 V representa C-R<sup>22</sup> o N;
- 15 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;  
 R<sup>15</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi o trifluorometoxi;  
 R<sup>16</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, difluorometoxi o amino;  
 R<sup>21</sup> representa hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>); o R<sup>21</sup> representa heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), pudiendo estar dicho grupo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, oxo y carboxi;
- 20 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  
 el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente se selecciona entre oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, dihydrobenzofurano, dihydrobenzotieno, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahydropirano, cromano, tetrahydrotiopirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-
- 25 [1,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano y azocano.

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 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

30



(IIC)



(IIE)



en la que

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

U representa C(O);

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

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

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

R<sup>33</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

E, Q, Z, 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.

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>15</sup> representa difluorometoxi.

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

15

3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]pirazolo[1,5-a]piridina;

ácido 1-(5-{3-{2-(difluorometoxi)bencil}-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico;

4-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona;

3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-5-{2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}pirazolo [1,5-a] piridina; y

ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirin-5-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

20

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

25

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

30

7. 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 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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