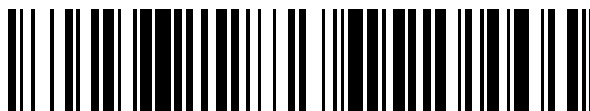


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 750**

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/EP2014/076853**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086512**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14812175 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3080120**

54 Título: **Derivados de imidazol y pirazol condensados como moduladores de la actividad de TNF**

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321746

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

20.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROWN, JULIEN ALISTAIR;
CALMIANO, MARK DANIEL;
JONES, ELIZABETH PEARL;
KROEPLIEN, BORIS;
REUBERSON, JAMES THOMAS;
SELBY, MATTHEW DUNCAN;
SHAW, MICHAEL ALAN y
ZHU, ZHAONING**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 735 750 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 imidazol y pirazol condensados como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol y pirazol condensados, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a bencimidazol sustituido farmacológicamente activo, derivados de imidazo[1,2-a]piridina y pirazolo[1,5-a]piridina, y sus análogos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y son, por consiguiente, de beneficio como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos adversos inflamatorios y autoinmunitarios, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, dolor y trastornos nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

15 El TNF α es el miembro prototípico de la superfamilia de proteínas del factor de necrosis tumoral (TNF) que comparten una función primaria de regular 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 a, y activan, los receptores específicos de la superfamilia de TNF. A modo de ejemplo, TNF α existe en formas solubles y transmembranarias y señala mediante dos receptores, conocidos como TNFR1 y TNFR2, con puntos finales funcionales distintos.

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

30 Los miembros de la superfamilia de TNF, que incluyen el propio TNF α , participan en una variedad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que contribuyen en una variedad de afecciones de importancia médica significativa (véase, por ejemplo, MM.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; y F.S. Carneiro et al., J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

35 Los compuestos según la presente invención, que son potentes moduladores de la actividad de TNF α humano, son, por tanto, beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; dolor y trastornos nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

40 Además, los compuestos según la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Así, 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, ciertos compuestos de la presente invención pueden ser útiles para acoplamiento a un fluoróforo para proporcionar conjugados fluorescentes que pueden ser utilizados en ensayos (por ejemplo, un ensayo de polarización de fluorescencia) para detectar compuestos farmacológicamente activos.

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

55 Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de los disponibles del estado de la técnica desvela o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de imidazol y pirazol condensados como se proporciona por la presente invención.

60 Los compuestos según la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se prueba en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se prueba en ese ensayo, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, normalmente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferentemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una cifra de CI₅₀ *más baja* indica un *compuesto más activo*).

65 Ciertos compuestos según la presente invención neutralizan potentemente la actividad de TNF α en una línea celular indicadora derivada de HEK-293 comercialmente disponible conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta última es una línea celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el

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

E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)- o -N(R⁵)-;

5 G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo; o un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

10 el anillo aromático o heteroaromático, en el que el resto G es el residuo, está sin sustituir, o está sustituido, cuando sea posible, por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino y dialquil (C₁₋₆)amino;

15 Q representa -CH₂- o -CH₂O-;

Z representa hidrógeno o metilo;

R² representa hidrógeno o halógeno;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{7a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo; y

R^{7b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

20 R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan carbonilo (C=O); o

R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan ciclopropilo;

V representa C-R²² o N;

25 R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heterobicicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxi C₂₋₆-carbonilo; R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆;

30 los grupos cicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

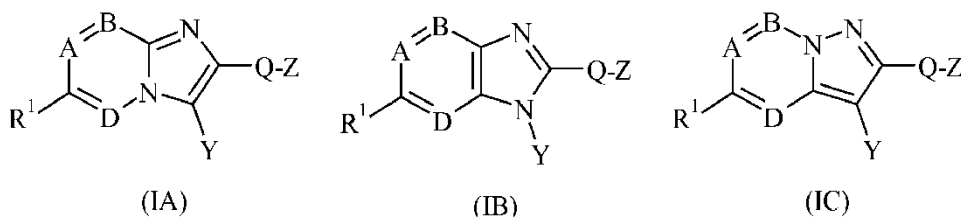
los grupos bicicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo;

35 los grupos heterocicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropirranilo, cromanilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo; y

40 los grupos heterocicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de 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.

También se desvela en el presente documento un compuesto de la fórmula (IA), (IB) o (IC) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un co-cristal del mismo:

50



en donde

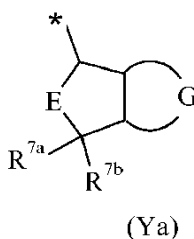
55

A representa C-R² o N;

B representa C-R³ o N;

D representa C-R⁴ o N;

Y representa un grupo de la fórmula (Ya):



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

E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)- o -N(R⁵)-;

G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo; o un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

Q representa un enlace covalente; o Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- o -N(R⁶)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo independientemente seleccionada de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-;

Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquier de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo;

Z² representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo;

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c o -SO(NR^b)R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -SO₂R^a, -COR^d, -CONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c o -SO(NR^b)R^d;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆;

R^{7a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo; y

R^{7b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan carbonilo (C=O); o

R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^b y R^c, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos, 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 cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^e representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) 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.

Se puede usar un compuesto de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNF α .

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) como se ha definido anteriormente 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.

10 Si se establece que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, dichos grupos estarán sin sustituir, o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

15 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios convencionales que subyacen la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en la presente invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, 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, si los compuestos de uso en la invención llevan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales de metales alcalinos, 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.

25 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) anteriores. Dichos solvatos se pueden formar 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 dietil éter o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

30 También se desvelan co-cristales de los compuestos anteriores en el presente documento. El término técnico "co-cristal" se usa para describir la situación donde componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de co-cristales farmacéuticos permite hacer modificaciones a la forma cristalina de un componente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista (véase Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de los formadores de co-cristales, que pueden estar presentes en el co-cristal junto con el componente farmacéutico activo, incluyen ácido *L*-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

35 También se desvelan profármacos de los compuestos de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) anteriores en el presente documento. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C). Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

40 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y ramificados, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal y ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquil C₁₋₆-sulfonilo" y "alquil C₁₋₆-amino" se deben interpretar en consecuencia.

45 La expresión "cadena de alquileo C₁₋₄" se refiere a una cadena de alquileo lineal o ramificada divalente que contiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Los grupos alquenilo C₂₋₆ adecuados incluyen vinilo y alilo.

60 Los grupos alquinilo C₂₋₆ adecuados incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

El término "cicloalquilo C₄₋₇", 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 pueden comprender sus análogos benzo-condensados. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 El término "cicloalquenilo C₄₋₇", 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 cicloalquenilo C₄₋₇ adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

10 El término "bicicloalquilo C₄₋₉", 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.

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

Los grupos arilalquilo (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

20 El término "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahydropirano, cromano, tetrahydrotiopirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano y azocano.

25 El término "heterocicloalquenilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquenilo adecuados incluyen tiazolino, isotiazolino, imidazolino, dihydropirano, dihydrotiopirano y 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo.

30 El término "heterobicicloalquilo C₄₋₉", como se usa en el presente documento, corresponde a bicicloalquilo C₄₋₉ en donde uno o más de los átomos de carbono se han sustituido por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterobicicloalquilo típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 6-azabicyclo[3.2.0]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano.

35 El término "espiroheterocicloalquilo C₄₋₉", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos bicíclicos saturados que contienen 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que los dos anillos se unen por un átomo común. Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decano.

40 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 único anillo o múltiples anillos condensados, en donde uno o más átomos de carbono se han sustituido por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos 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, bencimidazolilo, 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 cromenilo.

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

65 Si los compuestos desvelados en el presente documento tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. Si los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos,

pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que la invención se extiende al uso de todos aquellos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, que incluye racematos. La fórmula (IA), (IB) o (IC) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se establezca o muestre de otro modo. Además, los compuestos de la fórmula (IA), (IB) o (IC) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow hidroxiimina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (IA), (IB) o (IC) y las fórmulas representadas en lo sucesivo pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se establezca o se muestre de otro modo.

Se debe entender que cada átomo individual presente en la fórmula (IA), (IB) o (IC), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, pueden de hecho estar presentes en forma de cualquiera de sus isótopos que existen de forma natural, prefiriéndose el (los) isótopo(s) más abundante(s). Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IA), (IB) o (IC), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferentemente ^1H . Similarmente, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IA), (IB) o (IC), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferentemente ^{12}C .

También se desvela en el presente documento un compuesto de la fórmula (IA), (IB) o (IC) como se representa anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un co-cristal del mismo, en donde Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- o -N(R⁶)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo independientemente seleccionada de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-; Z representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquier de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y A, B, D, Y, R¹, R⁶, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (IA), (IB) o (IC) como se representa anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un co-cristal del mismo, en donde R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicioalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y A, B, D, Y, Q y Z son como se han definido anteriormente.

Se exponen a continuación realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de la fórmula (IA), (IB) o (IC) desvelados en el presente documento. En una realización, A representa C-R². En otra realización, A representa N.

En una realización, B representa C-R³. En otra realización, B representa N.

En una realización, D representa C-R⁴. En otra realización, D representa N.

En una primera realización, A representa C-R², B representa C-R³ y D representa C-R⁴.

En una segunda realización, A representa C-R², B representa C-R³ y D representa N.

En una tercera realización, A representa C-R², B representa N y D representa C-R⁴.

En una cuarta realización, A representa C-R², B representa N y D representa N.

En una quinta realización, A representa N, B representa C-R³ y D representa C-R⁴.

En una sexta realización, A representa N, B representa C-R³ y D representa N.

En una séptima realización, A representa N, B representa N y D representa C-R⁴.

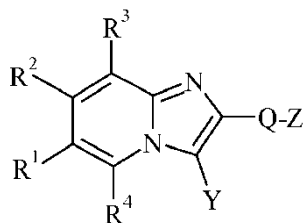
En una octava realización, A representa N, B representa N y D representa N.

Adecuadamente, A representa C-R², y B y D son como se han definido anteriormente; o A representa N, B

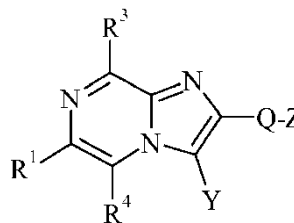
representa C-R³, y D es como se ha definido anteriormente.

Adecuadamente, A representa C-R² o N, B representa C-R³ y D representa C-R⁴.

- 5 Subclases particulares de los compuestos según la presente divulgación incluyen los compuestos de la fórmula (IA-A) y (IA-B):



(IA-A)



(IA-B)

- 10 en donde Y, Q, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

Se exponen a continuación realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de la fórmula (IA-A) y (IA-B) desvelados en el presente documento.

- 15 En una primera realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (IA-A) como se ha definido anteriormente.

En una segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (IA-B) como se ha definido anteriormente.

- 20 Adecuadamente, E representa -O- o -N(R⁵)-.

- En una primera realización, E representa -O-. En una segunda realización, E representa -S-. En una tercera realización, E representa -S(O)-. En una cuarta realización, E representa -S(O)₂-. En una quinta realización, E representa -S(O)(NR⁵)-. En una sexta realización, E representa -N(R⁵)-.

- En los compuestos de la invención, el resto G se define como que representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaromático de cinco miembros o de seis miembros opcionalmente sustituido como se ha especificado anteriormente. A partir de esto se debe entender que la variable G, cuando se toma conjuntamente con los dos átomos de carbono del anillo de cinco miembros con el que está condensado el anillo que contiene G, representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaromático de cinco miembros o de seis miembros opcionalmente sustituido como se ha especificado anteriormente.

- En una primera realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

- En una segunda realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

- En una tercera realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

- El anillo aromático o heteroaromático en el que el resto G es el residuo puede estar sin sustituir, o se puede sustituir, cuando sea posible, por uno o más sustituyentes, normalmente por uno o dos sustituyentes. En una realización, este anillo está sin sustituir. En otra realización, este anillo está monosustituido. En una realización adicional, este anillo está disustituido.

- Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el anillo aromático o heteroaromático en el que el resto G es el residuo incluyen alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino y dialquil (C₁₋₆)amino.

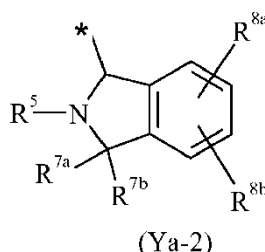
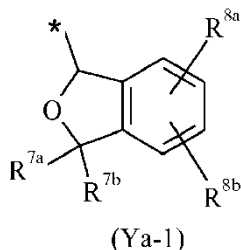
- Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en el anillo aromático o heteroaromático en el que el resto G es el residuo incluyen alcoxi C₁₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el anillo aromático o heteroaromático en el que el resto G es el

residuo incluyen metilo, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

5 Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes particulares en el anillo aromático o heteroaromático en el que el resto G es el residuo incluyen metoxi.

Los valores adecuados de Y incluyen los grupos de la fórmula (Ya-1) y (Ya-2):



10 en donde

15 el asterisco (*) representa el punto de unión al resto de la molécula;
 R^{8a} y R^{8b} representan independientemente alquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, alquiltio C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfino, alquil C_{1-6} -sulfonilo, alquil C_{2-6} -carbonilo, amino, alquil C_{1-6} -amino o dialquil (C_{1-6})amino; y
 R^5 , R^{7a} y R^{7b} son como se han definido anteriormente.

20 Adecuadamente, R^{8a} y R^{8b} representan independientemente metilo, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

Los valores típicos de R^{8a} incluyen hidrógeno y alcoxi C_{1-6} .

25 En una primera realización, R^{8a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{8a} representa alcoxi C_{1-6} , especialmente metoxi.

Normalmente, R^{8a} representa hidrógeno o metoxi.

30 En una realización particular, R^{8b} representa hidrógeno.

35 Si los compuestos según la divulgación comprenden una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, los valores típicos del mismo incluyen metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, dichas cadenas están sin sustituir, monosustituidas o disustituidas. Normalmente, dichas cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, dichas cadenas están sin sustituir. En otra realización, dichas cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, dichas cadenas están disustituidas.

40 Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto según la divulgación incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , carboxialcoxi (C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})amino, alquil C_{2-6} -carbonilamino, carboxi, benciloxycarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo y dialquil (C_{1-6})aminocarbonilo.

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

Se exponen a continuación realizaciones adicionales de los compuestos desvelados en el presente documento.

50 En una primera realización, Q representa un enlace covalente, por el cual el número entero Z se une directamente al anillo de imidazol o pirazol.

55 En una segunda realización, Q representa $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^6)-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^6)-$ o $-N(R^6)S(O)_2-$. 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 $-S(O)_2-$. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa $-S(O)(NR^6)-$. En un sexto aspecto de esa realización, Q representa $-N(R^6)-$. En un séptimo aspecto de esa realización, Q representa $-C(O)N(R^6)-$. En un octavo aspecto de esa realización, Q representa $-N(R^6)C(O)-$. En un noveno aspecto

de esa realización, Q representa $-S(O)_2N(R^6)-$. En un décimo aspecto de esa realización, Q representa $-N(R^6)S(O)_2-$.

En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo independientemente seleccionada de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^6)-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^6)-$ y $-N(R^6)S(O)_2-$. En un primer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende un enlace que contiene heteroátomo independientemente seleccionada de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^6)-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^6)-$ y $-N(R^6)S(O)_2-$. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende dos enlaces que contienen heteroátomo independientemente seleccionada de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^6)-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^6)-$ y $-N(R^6)S(O)_2-$. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende tres enlaces que contienen heteroátomo independientemente seleccionada de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^6)-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^6)-$ y $-N(R^6)S(O)_2-$. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo independientemente seleccionada de $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$ y $-N(R^6)C(O)-$.

Normalmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; o Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende opcionalmente uno o dos enlaces que contienen heteroátomo seleccionada de $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$ y $-N(R^6)C(O)-$.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el enlace representado por Q incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y amino.

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

Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^6)-$; o Q representa $-CH_2-$, $-CH(F)-$, $-CF_2-$, $-CH(CN)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(OH)CF_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH(CH_3)O-$, $-C(CH_3)_2O-$, $-CH(CH_2CH_3)O-$, $-CH(CF_3)O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)-$, $-CH_2S(O)_2-$, $-CH_2N(R^6)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2CH_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH(F)-$, $-CH_2OCF_2-$, $-CH_2OCH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)OCH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2N(R^6)-$, $-CH_2N(R^6)CH_2-$, $-CH_2N(R^6)C(O)-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2N(R^6)C(O)-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CF_2-$, $-CH_2OCH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2OCH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2C(O)N(R^6)-$ o $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2-$.

Apropiadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2N(R^6)-$ o $-CH_2OCH_2-$.

Más adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-CH_2-$ o $-CH_2O-$.

Generalmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-CH_2-$.

Los valores particulares de Q incluyen $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$ y $-CH_2OCH_2-$. En una primera realización, Q representa $-CH_2-$. En una segunda realización, Q representa $-CH(OH)-$. En una tercera realización, Q representa $-CH_2O-$. En una cuarta realización, Q representa $-CH_2S-$. En una quinta realización, Q representa $-CH_2OCH_2-$.

En una realización, Z representa hidrógeno.

En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

En una realización seleccionada, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$ o $-Z^1-C(O)-Z^2$, cualquier de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una realización adicional, Z representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$ o $-Z^1-C(O)-Z^2$, cualquier de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

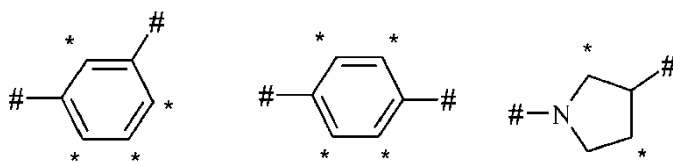
Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$, resto que se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes.

Apropiadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, grupo que se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes.

5 Normalmente, 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, tetrahidropirranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, tiazolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z

10 representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquier de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 El resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, el resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores típicos del resto Z¹ incluyen los grupos de la fórmula (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh), (Zj) y (Zk):

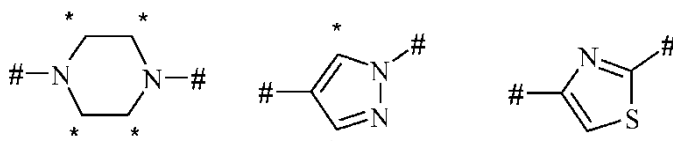


(Za)

(Zb)

(Zc)

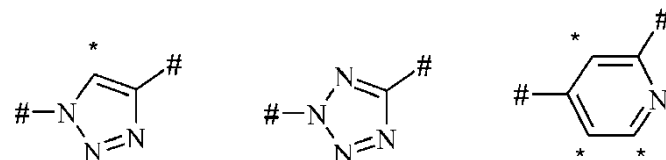
20



(Zd)

(Ze)

(Zf)

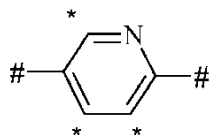


(Zg)

(Zh)

(Zj)

25



(Zk)

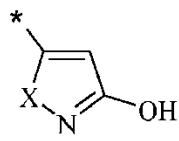
en donde

30 los símbolos # representan el puntos de unión del resto Z¹ al resto de la molécula; y los asteriscos (*) representan el sitio de unión de sustituyentes opcionales.

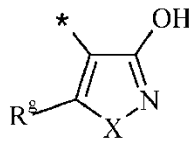
Los valores particulares del resto Z¹ incluyen los grupos de la fórmula (Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) y (Zj) como se representa anteriormente.

35 El resto Z² representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, Z² representa fenilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

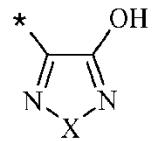
- Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilen C₁₋₃-dioxo, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, dialquil (C₁₋₆)aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)aminosulfonilo, aminocarbonilamino y hidrazinocarbonilo.
- Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxo, 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.
- Los valores típicos de Z² incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxopirrolidinilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, metiltiazolilo, formiltiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo y piridinilo.
- Los valores seleccionados de Z² incluyen oxopirrolidinilo y (oxo)oxazolidinilo. En una realización, Z² representa oxopirrolidinilo. En otra realización, Z² representa (oxo)oxazolidinilo.
- Los valores típicos de Z incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxo-ciclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahydrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoazolilo, dimetilisoazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, 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, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxilo)(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.
- Los valores particulares de Z incluyen hidrógeno, metilo, metilsulfonilfenilo, piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopirrolidinilfenilo, (hidroxilo)(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 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 (hidroxilo)(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 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 seleccionados de Z incluyen hidrógeno y metilo.
- Adecuadamente, R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇-), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro,



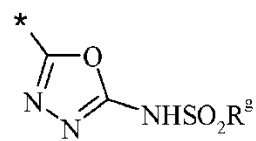
(xviii)



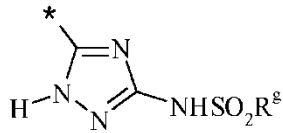
(xix)



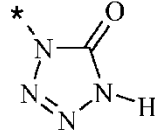
(xx)



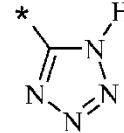
(xxi)



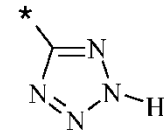
(xxii)



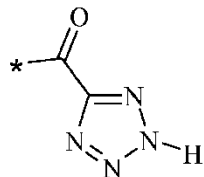
(xxiii)



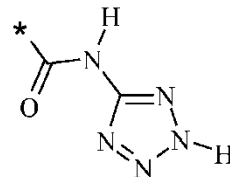
(xxiv)



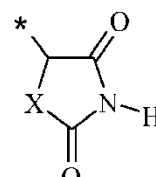
(xxv)



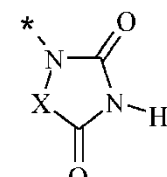
(xxvi)



(xxvii)

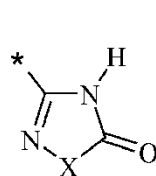


(xxviii)

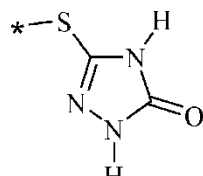


(xxix)

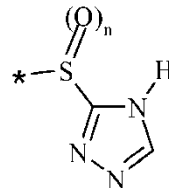
5



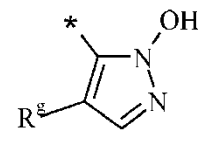
(xxx)



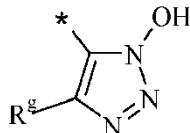
(xxxi)



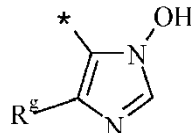
(xxxii)



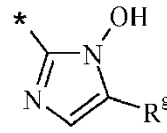
(xxxiii)



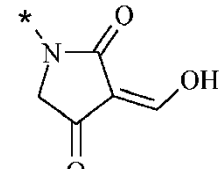
(xxxiv)



(xxxv)

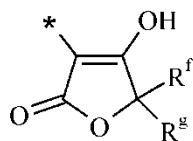


(xxxvi)

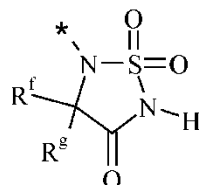


(xxxvii)

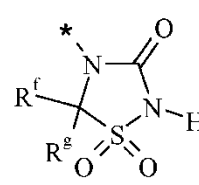
10



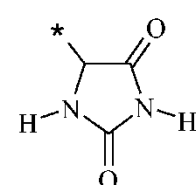
(xxxviii)



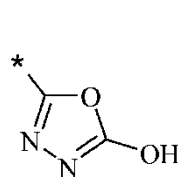
(xxxix)



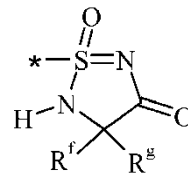
(xl)



(xli)



(xlii)



(xliii)

15 en donde

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

X representa oxígeno o azufre;

R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH(OH)CH₂OH;

R^g representa alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃;

R^h representa hidrógeno, ciano o -CO₂R^d, en la que R^d es como se ha definido anteriormente; y

Rⁱ representa hidrógeno o halógeno.

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

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

En una realización, R^f representa hidrógeno. En otra realización, R^f representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R^f es -CH₂CH(OH)CH₂OH.

En una realización, R^g representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En otra realización, R^g representa trifluorometilo, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃. En un primer aspecto de esa realización, R^g representa trifluorometilo. En un segundo aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CH₂F. En un tercer aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CHF₂. En un cuarto aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CF₃. En un quinto aspecto de esa realización, R^g representa -CF₂CF₃.

En una realización, R^h es hidrógeno. En otra realización, R^h representa ciano. En una realización adicional, R^h representa -CO₂R^d, especialmente metoxicarbonilo.

En una realización, Rⁱ representa hidrógeno. En otra realización, Rⁱ representa halógeno, especialmente cloro.

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

En otra realización, Ω representa alquil C₁₋₆-sulfonilaminocarbonilo, es decir, un resto de la fórmula (iii) como se representa anteriormente en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

En otra realización, Ω representa alquil C₁₋₆-aminosulfonilo, es decir, un resto de la fórmula (x) como se representa anteriormente en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

En una realización adicional, Ω representa -alquil (C₁₋₆)carbonilaminosulfonilo, es decir, un resto de la fórmula (v) como se representa anteriormente en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilo, oxo, carboxi y alcoxi C₂₋₆-carbonilo.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxio)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxio)(metoxio)(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(etetilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-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, *terc*-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 particulares en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen metilo, hidroxisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

- Normalmente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Adecuadamente, R¹ representa halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Generalmente, R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Más generalmente, R¹ representa halógeno; o R¹ representa arilo, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Todavía más generalmente, R¹ representa halógeno; o R¹ representa arilo, heteroarilo, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.
- En una segunda realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa bromo. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa yodo.
- En una tercera realización, R¹ representa ciano.
- En una cuarta realización, R¹ representa -CO₂R^d.
- En una quinta realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido.
- En una sexta realización, R¹ representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.
- En una séptima realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.
- En una octava realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- En una décima realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En una décimo primera realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.
- En una décimo segunda realización, R¹ representa heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.
- En una décimo tercera realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización,

R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

En una décimo cuarta realización, R¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una décimo quinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo segundo de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo noveno aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

En una décimo sexta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletipirazolil- opcionalmente sustituido.

En una décimo séptima realización, R¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una décimo octava realización, R¹ representa heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una décimo novena realización, R¹ representa spiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

En un vigésimo primera realización, R¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

Apropiadamente, R¹ representa hidrógeno, bromo, yodo o -CO₂R^d; 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, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazapanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletipirazolilo, 3-azabicio[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicio[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicio[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicio[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicio[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicio[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicio[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicio[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicio[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicio[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicio[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicio[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicio[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-

azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Más adecuadamente, R¹ representa bromo o yodo; o R¹ representa fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 Ilustrativamente, R¹ representa bromo o yodo; o R¹ representa fenilo, piridinilo, pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilalquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, alcoxi (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquil (C₂₋₆)carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilamino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, bis[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)amino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, alquil (C₂₋₆)carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

25 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilo, oxo, carboxi y alcoxi C₂₋₆-carbonilo.

30 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de 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, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

45 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, hidroxisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

En una realización particular, R¹ está sustituido por hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹ está sustituido por hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

50 Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, yodo, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoro-piridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxiisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetil-aminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, N-(hidroxietil)-N-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxi-pirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxi-ciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo,

fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxi-
 ciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo,
 (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo,
 (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxi-ciclohexilpirazinilo,
 5 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,
 10 piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-
 piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo,
 cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metil-
 sulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-
 butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo,
 15 etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo,
 oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo,
 hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo,
 (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo,
 hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxi-pirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetil-
 20 pirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo,
 hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-
 piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metil-sulfonilpiperidinilpirimidinilo,
 oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo,
 25 (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)-piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxi)piperidinilpirimidinilo,
 (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboxi-metilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonil-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,
 30 (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-
 butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-
 (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 35 etoxicarbonilmetilpiperidinil-pirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilamino-
 sulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,
 hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,
 metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,
 carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo,
 40 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,
 45 hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo,
 morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-
 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,
 50 carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-
 azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2.2.2]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-
 55 azabicciclo[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 adecuados de R¹ incluyen bromo, yodo, metilsulfonilfenilo, hidroxiisopropilpiridinilo,
 hidroxiisopropilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo,
 (carboxi)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,
 oxopiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo
 65 y metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.

- Los valores ilustrativos de R¹ incluyen bromo, yodo, metilsulfonilfenilo, hidroxiisopropilpiridinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.
- 5 Normalmente, R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o -OR^a; o R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
- 10 Adecuadamente, R² representa hidrógeno o halógeno.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R² incluyen alcoxi C₂₋₆-carbonilo.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R² incluyen etoxicarbonilo.
- 15 En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R² representa -OR^a. En una quinta realización, R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.
- 20 Los valores típicos de R² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, -OR^a, metilo y etoxicarboniletilo.
- 25 Los valores adecuados de R² incluyen hidrógeno y flúor.
- Normalmente, R³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.
- En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³ representa flúor. En una tercera realización, R³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R³ representa etilo.
- 30 En una realización particular, R⁴ representa hidrógeno.
- 35 Adecuadamente, R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- En una primera realización, R⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una tercera realización, R⁵ representa -SO₂R^a. En una cuarta realización, R⁵ representa -COR^d. En una quinta realización, R⁵ representa -CONR^bR^c. En una sexta realización, R⁵ representa -SO₂NR^bR^c. En una séptima realización, R⁵ representa -SO(NR^b)R^d.
- 40 Los valores típicos de R⁵ incluyen hidrógeno y metilo.
- Adecuadamente, R⁶ representa hidrógeno, metilo o etilo.
- 45 En una primera realización, R⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁶ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R⁶ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R⁶ representa etilo.
- 50 Adecuadamente, R^{7a} representa hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo.
- En una primera realización, R^{7a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{7a} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R^{7a} representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R^{7a} representa etilo. En una tercera realización, R^{7a} representa trifluorometilo.
- 55 Adecuadamente, R^{7b} representa hidrógeno o metilo.
- En una primera realización, R^{7b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{7b} representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R^{7b} representa metilo.
- 60 Alternativamente, R^{7a} y R^{7b} pueden representar juntos oxo. Así, R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, pueden representar carbonilo (C=O).
- 65 Alternativamente, R^{7a} y R^{7b} pueden formar juntos un enlace espiro opcionalmente sustituido. Así, R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, pueden representar cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos pueden estar sin sustituir, o sustituido con uno o más

sustituyentes, normalmente por uno o dos sustituyentes. En una realización, R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, pueden representar adecuadamente un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, pueden representar adecuadamente un anillo de oxetanilo o azetidino opcionalmente sustituido.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el espirociclo formado por R^{7a} y R^{7b} incluyen alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino y dialquil (C₁₋₆)amino.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el espirociclo formado por R^{7a} y R^{7b} incluyen metilo, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alquil C₂₋₆-carboniloxi, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, fenilamino, piridinilamino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₂₋₆-carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo y dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo.

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

Adecuadamente, R^a representa alquilo C₁₋₆, aril-alquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores seleccionados de R^a incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^a incluyen alcoxi C₁₋₆ y oxo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^a incluyen metoxi y oxo.

En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ sin sustituir, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo metoxietilo. En otra realización, R^a representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa arilo sin sustituir, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R^a representa arilalquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, idealmente arilalquilo (C₁₋₆) sin sustituir, especialmente bencilo. En una realización adicional, R^a representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R^a representa heteroarilalquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, por ejemplo dioxoisindolilpropilo.

Los valores específicos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisindolilpropilo.

En un aspecto particular, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores seleccionados de R^b incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇- o heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores típicos de R^b incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

Ilustrativamente, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidino, homopiperidino, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo,

pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Los valores representativos de R^b incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, n-propilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, di-alquil (C₁₋₆)amino y alcoxi C₂₋₆-carbonilamino.

10 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

15 Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfoniletilo, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo.

En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

20 Los valores seleccionados de R^c incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En un aspecto particular, R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

25 Los valores representativos de R^c incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^c incluyen alquil C₂₋₆-carbonilo y alcoxi C₂₋₆-carbonilo.

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^c incluyen acetilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Los valores específicos de R^c incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, acetilpiperidinilo y *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo,

35 Adecuadamente, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R^c es hidrógeno. En otra realización, R^c representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 Alternativamente, el resto -NR^bR^c puede representar adecuadamente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, oxo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₂₋₆-carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino y aminocarbonilo.

50 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxilo, etoxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

55 Los valores específicos del resto -NR^bR^c incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxil)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometilazetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxoxazolidín-3-ilo, hidroxisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxoisotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxipiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

60 Adecuadamente, R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^d incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquil C₂₋₆-carboniloxi y dialquil (C₁₋₆)amino.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R^d incluyen flúor, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ sin sustituir, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo metilo sustituido o etilo sustituido, que incluye acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa arilo sin sustituir, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R^d representa arilo disustituido, por ejemplo dimetoxifenilo. En una realización adicional, R^d representa heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R^d representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

Los ejemplos seleccionados de valores específicos para R^d incluyen hidrógeno, metilo, acetoximetilo, dimetilaminometilo, etilo, trifluoroetilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, dimetoxifenilo, tiazolidinilo, oxotiazolidinilo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

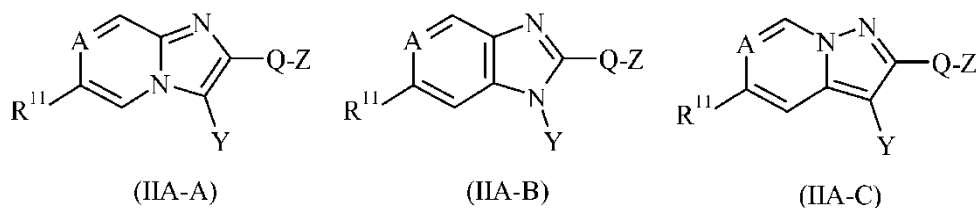
Adecuadamente, R^e representa alquilo C₁₋₆ o arilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^e incluyen alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

En una realización, R^e representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C₁₋₆ sin sustituir, por ejemplo metilo o propilo, especialmente metilo. En otra realización, R^e representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^e representa arilo sin sustituir, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^e representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En una realización adicional, R^e representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los valores seleccionados de R^e incluyen metilo, propilo y metilfenilo.

En el presente documento también se desvelan compuestos de la fórmula (IIA-A), (IIA-B) y (IIA-C) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:



en donde

R¹¹ representa halógeno o ciano; o R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y A, Y, Q y Z son como se han definido anteriormente.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquilo C₁₋₃-dioxo, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)-sulfonilalquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, hidroxilo-alquil (C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-amino, alcoxi (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)amino, [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxilo)-alquil (C₁₋₆)amino, [alquilo (C₁₋₆)](hidroxilo)-alquil (C₁₋₆)amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxilo-alquil (C₁₋₆)]amino, dialquil (C₁₋₆)amino-alquil (C₁₋₆)amino, *N*-[dialquil (C₁₋₆)amino-alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxilo-alquil (C₁₋₆)]amino,

5 hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquil (C₃₋₇)amino, (hidroxi)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)amino, oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)amino, alquil (C₁₋₆)heteroarilamino, heteroaril-alquil (C₁₋₆)amino, alquil (C₁₋₆)heteroaril-alquil (C₁₋₆)amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquil (C₂₋₆)carbonil]amino, alquil (C₂₋₆)carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alqueniil C₃₋₆-carbonilamino, bis[alqueniil (C₃₋₆)carbonil]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[cicloalquil (C₃₋₇)-carbonil]amino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonil-alquil (C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-aminocarbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, bis[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxi-alquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)amino, carboxi-cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)amino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, cicloalquil (C₃₋₇)-carbonilo, fenilcarbonilo, alquil (C₂₋₆)carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, hidroxialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo.

15 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-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)(metoxi)(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, *terc*-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, *terc*-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.

40 Generalmente, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueniilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueniil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueniil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 Más generalmente, R¹¹ representa halógeno; o R¹¹ representa arilo, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Todavía más generalmente, R¹¹ representa halógeno; o R¹¹ representa arilo, heteroarilo, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 Se exponen a continuación realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de la fórmula (IIA-A), (IIA-B) y (IIA-C) desvelados en el presente documento. En una primera realización, R¹¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa bromo. En otro aspecto de esa realización, R¹¹ representa yodo.

En una segunda realización, R¹¹ representa ciano.

60 En una tercera realización, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa etilo opcionalmente sustituido.

En una cuarta realización, R¹¹ representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.

65 En una quinta realización, R¹¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R¹¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R¹¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

5 En una octava realización, R¹¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 En una novena realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.

15 En una décima realización, R¹¹ representa heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

En una décimo primera realización, R¹¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

25 En una décimo segunda realización, R¹¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una décimo tercera realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiraniilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazepanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo segundo de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiraniilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinil-pirazinil- opcionalmente sustituido.

50 En una décimo cuarta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.

55 En una décimo quinta realización, R¹¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una décimo sexta realización, R¹¹ representa heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

60 En una décimo séptima realización, R¹¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una décimo octava realización, R¹¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

65 En una décimo novena realización, R¹¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

5 Apropiadamente, R¹¹ representa bromo o yodo; o R¹¹ 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]hexanil-pirimidinilo, 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, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinil-pirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanil-pirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Adecuadamente, R¹¹ representa bromo o yodo; o R¹¹ representa fenilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Ilustrativamente, R¹¹ representa bromo o yodo; o R¹¹ representa fenilo, piridinilo, pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfonalquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, alcoxi (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxil-alquil (C₁₋₆)]amino, alquil (C₂₋₆)carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilamino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, bis[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxil-alquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)amino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, alquil (C₂₋₆)carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxil, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

45 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilo, oxo, carboxil y alcoxi C₂₋₆-carbonilo.

50 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxil, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxil, isopropoxil, trifluoroetoxil, carboxiciclobutiloxil, 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, carboxil, 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.

60 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, hidroxisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxil, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

65 En una realización particular, R¹¹ está sustituido por hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹¹ está sustituido por hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

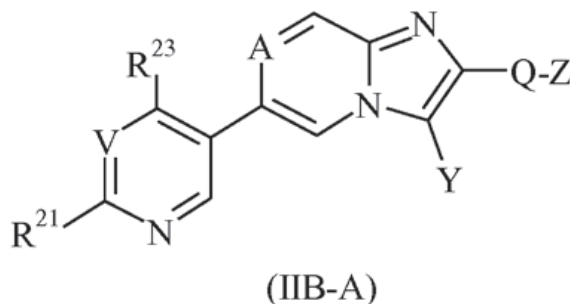
Los valores seleccionados de R¹¹ incluyen bromo, yodo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (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, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluoroetanolpirimidinilo, hidroxioetanolpirimidinilo, 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, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, 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, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioetanolpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-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-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]octanil-pirimidinilo, 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-oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]heptanilpirimidinilo, 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 adecuados de R¹¹ incluyen bromo, yodo, metilsulfonilfenilo, hidroxiisopropilpiridinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, (carboxi)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de R¹¹ incluyen bromo, yodo, metilsulfonilfenilo, hidroxiisopropilpiridinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.

Un subgrupo particular de los compuestos de la fórmula (IIA-A) anterior se representa por los compuestos de la fórmula (IIB-A) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:



en donde

V representa C-R²² o N;
 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)-sulfonilalquilo (C₁₋₆), amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, alcoxi (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxi-alquil (C₁₋₆)]-amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil (C₂₋₆)-carbonilamino-alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxi-alquil (C₁₋₆)]-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-amino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilaminoalquilo (C₁₋₆), formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, alquil (C₂₋₆)-carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, morfolinilalcoxi (C₁₋₆)-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo o [alquil (C₁₋₆)]-N-alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicycloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆; y
 A, Y, Q y Z son como se han definido anteriormente.

En una realización, V representa C-R²². En otra realización, V representa N.

Normalmente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, alcoxi (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxi-alquil (C₁₋₆)]-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxi-alquil (C₁₋₆)]-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-amino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilaminoalquilo (C₁₋₆), formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, alquil (C₂₋₆)-carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, morfolinilalcoxi (C₁₋₆)-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)-aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo o [alquil (C₁₋₆)]-N-alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicycloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

- 6)amino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil (C₂₋₆)carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxi, morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonil-alquilo (C₁₋₆) o alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Generalmente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heterobicicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Adecuadamente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heterobicicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Si R²¹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Si R²¹ representa un grupo cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, cuyo grupo se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes.
- Si R²¹ representa un grupo cicloalquenilo (C₄₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Si R²¹ representa un grupo bicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Si R²¹ representa un grupo heterocicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo y tiadiazepanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Si R²¹ representa un grupo heterocicloalquenilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.
- Si R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) 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, 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, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Si R²¹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) 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-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Ilustrativamente, R²¹ representa hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R²¹ representan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]-octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, 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, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo o 2-azaespiro[3.3]heptanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Más generalmente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representan ciclohexilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, diazepanilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Apropiadamente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa biciclo[3.1.0]hexanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, diazepanilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, ciano-alquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilalquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil (C₂₋₆)carbonilamino-alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, morfolinil-alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxi C₂₋₆-carbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de 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, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfolinil-etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilidenilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

Normalmente, R²¹ 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]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, fluorometilciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxilo)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilo, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxilo)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxilo)azetidino, tetrazolilazetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxi-pirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonil-pirrolidino, fluorotetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidino, difluoro-piperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxilo)(nitrometilo)piperidino, (hidroxilo)-(metil)piperidino, (hidroxilo)(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)-(hidroxilo)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxi)-piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonil-piperidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidino, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidino, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonilpiperidino, (etoxicarbonil)-(fluoro)piperidino, (etoxicarbonil)(metil)piperidino, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidino, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidino, (*n*-butoxicarbonil)-(metil)piperidino, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonil-metilpiperidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidino, acetilaminosulfonilpiperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolilpiperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetilpiperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino, oxopiperazino, acetilpiperazino, carboxipiperazino, *terc*-butoxicarbonilpiperazino, carboximetilpiperazino, carboxietilpiperazino, etoxicarboniletilpiperazino, etoxicarboniletalipiperazino, tetrazolilmetilpiperazino, trioxohexahidro[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetil-morfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetil-morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxidiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxotiazepanilo, 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, (hidroxilo)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-

diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaspiro-[2,3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo o (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo.

5 Los valores seleccionados de R²¹ incluyen hidroxiisopropilo, carboxiciclohexilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxodiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo.

10 Los valores ilustrativos de R²¹ incluyen hidroxiisopropilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxodiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo.

15 En una realización particular, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R²¹ representa hidroxiisopropilo, especialmente 2-hidroxi-prop-2-ilo.

Generalmente, R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20 Adecuadamente, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

Normalmente, R²² representa hidrógeno o metilo.

25 En una realización, R²² representa hidrógeno. En otra realización, R²² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R²² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R²² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R²² representa cloro.

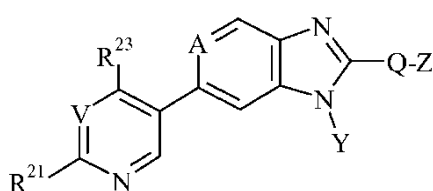
Generalmente, R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

30 Adecuadamente, R²³ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Normalmente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

35 En una realización, R²³ representa hidrógeno. En otra realización, R²³ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R²³ representa trifluorometilo. En una realización adicional, R²³ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi.

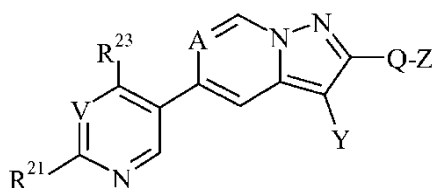
40 Un subgrupo particular de los compuestos de la fórmula (IIA-B) anterior se representa por los compuestos de la fórmula (IIB-B) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:



(IIB-B)

en donde A, Y, Q, Z, V, R²¹ y R²³ son como se han definido anteriormente.

45 Un subgrupo particular de los compuestos de la fórmula (IIA-C) anterior se representa por los compuestos de la fórmula (IIB-C) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:

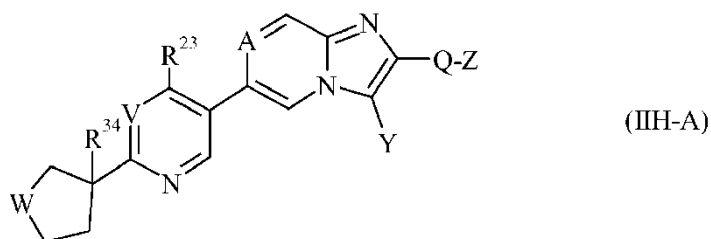
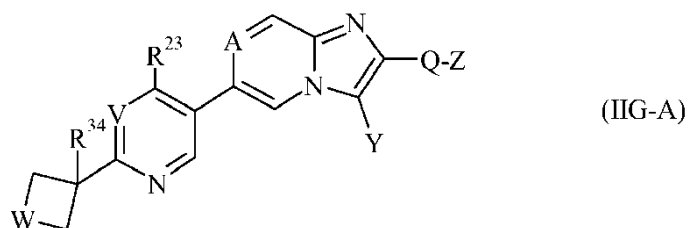
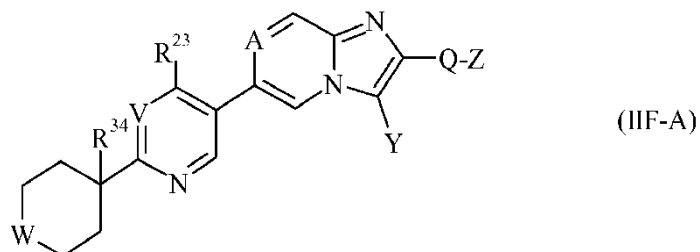
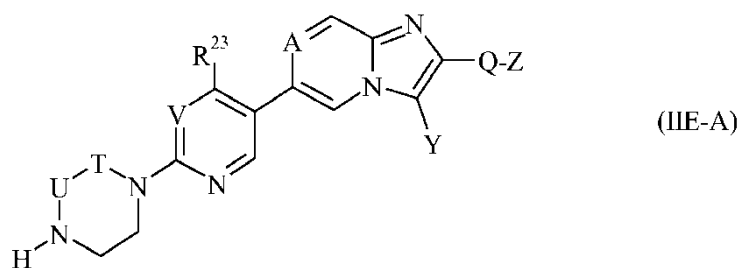
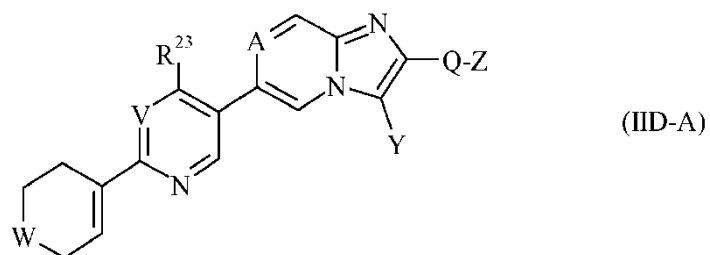
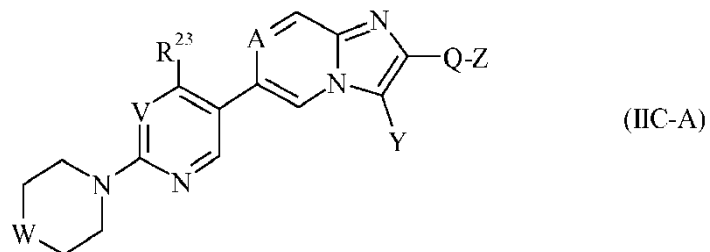


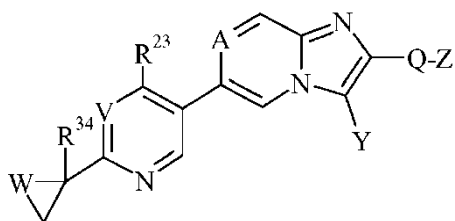
(IIB-C)

50 en donde A, Y, Q, Z, V, R²¹ y R²³ son como se han definido anteriormente.

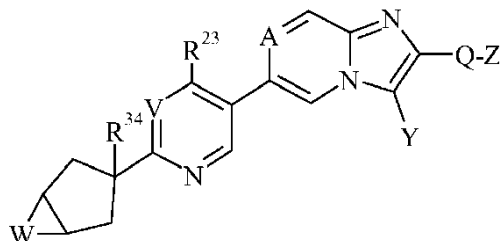
Los subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB-A) anterior se representan por los compuestos de la fórmula (IIC-A), (IID-A), (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIJ-A), (IIK-A) y (IIL-A), y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónico de los mismos, y co-cristales de los mismos:

5

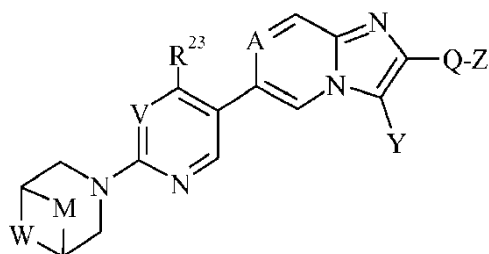




(IIJ-A)



(IIK-A)



(IIIL-A)

5

en donde

- 10 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂;
 U representa C(O) o S(O)₂;
 W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁶), N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil
 15 (C₁₋₆)sulfonilalquilo (C₁₋₆), formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi
 C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω,
 aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo o dialquil (C₁₋₆)
 aminosulfonilo;
 R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilo, formilo, alquil C₂₋₆-
 20 carbonilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo,
 alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de
 profármaco Ω, o -alquil (C₁₋₆)-Ω;
 R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino
 o carboxi;
 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxil, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo,
 25 alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, alquil (C₂₋₆)carbonilamino, alquil (C₂₋₆)
 carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)sulfonilamino o -alquil (C₁₋₆)sulfonilaminoalquilo (C₁₋₆); y
 A, Y, Q, Z, V, R⁶, R²³ y Ω son como se han definido anteriormente.

30 Se exponen a continuación realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de la fórmula (IIC-A), (IID-A),
 (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIJ-A), (IIK-A) y (IIIL-A) desvelados en el presente documento.

En una primera realización, T representa -CH₂-. En una segunda realización, T representa -CH₂CH₂-.

35 En una primera realización, U representa C(O). En una segunda realización, U representa S(O)₂.

Generalmente, W representa O, S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).

Normalmente, W representa O, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).

40 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)₂. En una quinta realización, W
 representa S(O)(NR⁶). En una sexta realización, W representa N(R³¹). En una séptima realización, W representa
 C(R³²)(R³³).

En una realización, -M- representa -CH₂-. En otra realización, -M- representa -CH₂CH₂-.

Normalmente, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilalquilo (C₁₋₆), formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonil-alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo o dialquil (C₁₋₆)aminosulfonilo.

Los valores típicos de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilamino-carbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Un valor particular de R³¹ es hidrógeno.

Generalmente, R³² representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω, o -alquil (C₁₋₆)-Ω.

Normalmente, R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilo, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)] [N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilaminocarbonilo, alquil (C₂₋₆)carbonilaminosulfonilo, alcoxi (C₁₋₆)aminocarbonilo, tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.

Adecuadamente, R³² representa carboxi o alcoxi C₂₋₆-carbonilo.

Los valores típicos de R³² incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metilsulfonilo, formilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(N-metil)sulfoximinilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo y hidroxioxadiazolilo.

Los valores adecuados de R³² incluyen carboxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

Generalmente, R³³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

Adecuadamente, R³³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Los valores seleccionados de R³³ incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, amino y carboxi.

Los valores particulares de R³³ incluyen hidrógeno y metilo.

En una primera realización, R³³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³³ representa flúor. En una tercera realización, R³³ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R³³ representa metilo. En un segundo aspecto de esa realización, R³³ representa etilo. En un tercer aspecto de esa realización, R³³ representa isopropilo. En una cuarta realización, R³³ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R³³ representa hidroxilo. En una sexta realización, R³³ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R³³ representa hidroximetilo. En una séptima realización, R³³ representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³³ representa metoxi. En una octava realización, R³³ representa amino. En una novena realización, R³³ representa carboxi.

En una primera realización, R³⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa flúor. En una tercera realización, R³⁴ representa haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa fluorometilo. En una cuarta realización, R³⁴ representa hidroxilo. En una quinta realización, R³⁴ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi. En una sexta realización, R³⁴ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metiltilio. En una séptima realización, R³⁴ representa alquil C₁₋₆-sulfonilo, especialmente metilsulfonilo. En una octava realización, R³⁴ representa alquil C₁₋₆-sulfonilo, especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R³⁴ representa amino. En una décima realización, R³⁴ representa alquil C₁₋₆-amino, especialmente metilamino. En una décimo primera realización, R³⁴ representa dialquil (C₁₋₆)amino, especialmente dimetilamino. En una décimo segunda realización, R³⁴ representa alquil (C₂₋₆)carbonilamino, especialmente acetilamino. En una décimo tercera realización, R³⁴ representa alquil (C₂₋₆)carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), especialmente acetilaminometilo. En una décimo cuarta realización, R³⁴ representa alquil (C₁₋₆)sulfonilamino, especialmente metilsulfonilamino. En una décimo quinta realización, R³⁴ representa alquil (C₁₋₆)sulfonilaminoalquilo (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilaminometilo.

Normalmente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxi o alquil (C₂₋₆)carbonilaminoalquilo (C₁₋₆).

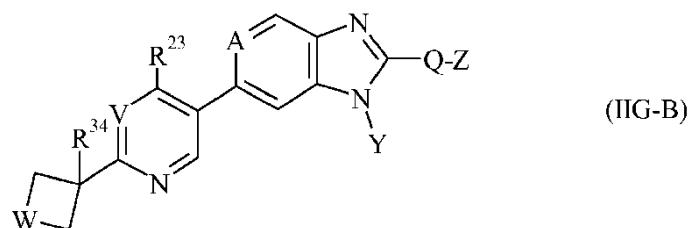
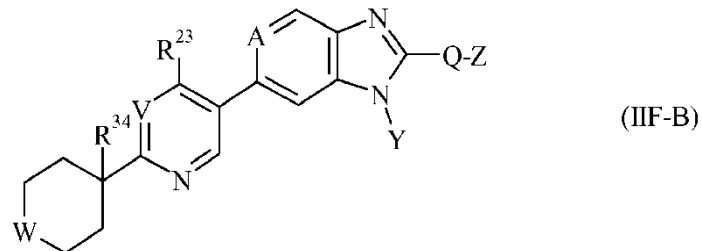
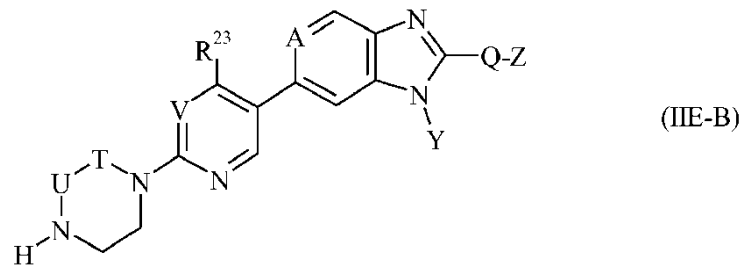
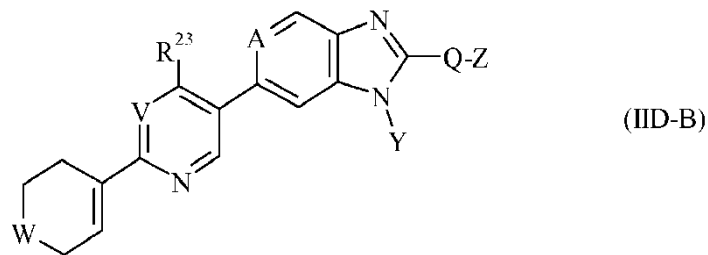
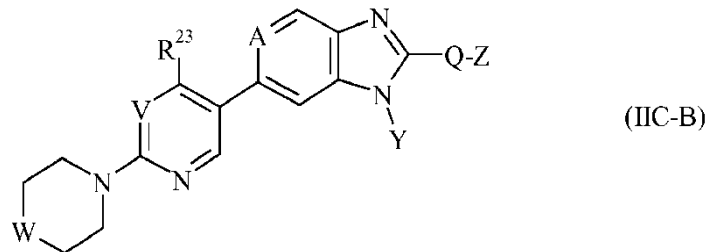
5 Los valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxi, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonylo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

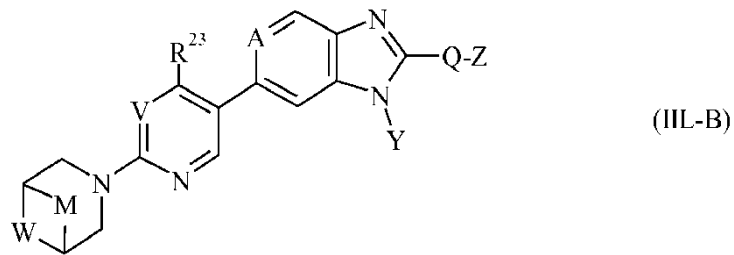
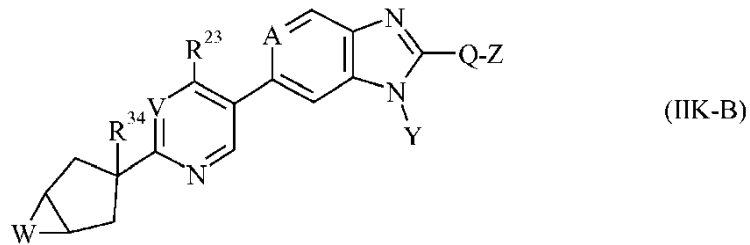
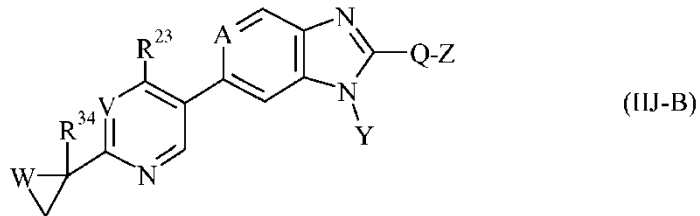
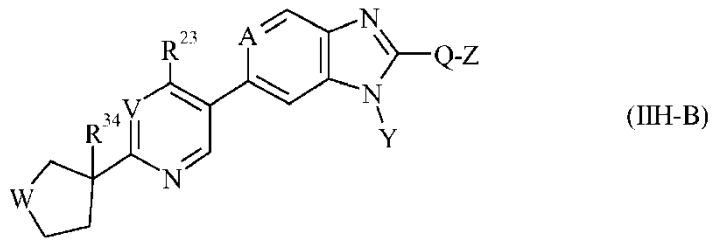
Los valores particulares de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxi y acetilaminometilo.

10 Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno o hidroxi.

Los subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB-B) anteriores se representan por los compuestos de la fórmula (IIC-B), (IID-B), (IIE-B), (IIF-B), (IIG-B), (IIH-B), (IIJ-B), (IIK-B) y (IIL-B), y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:

15





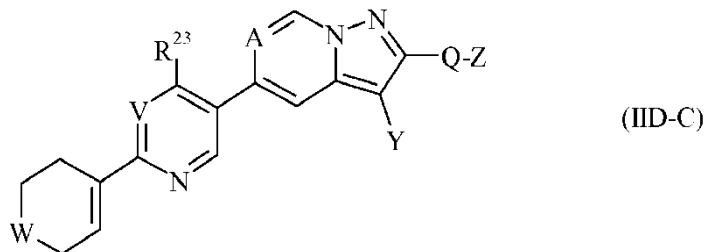
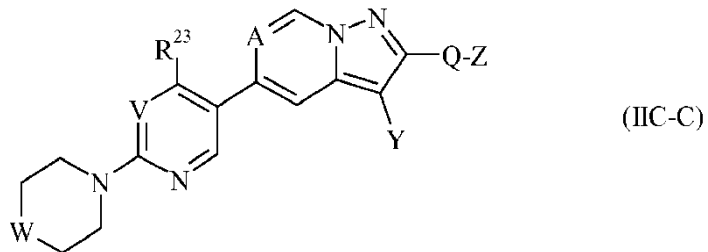
5

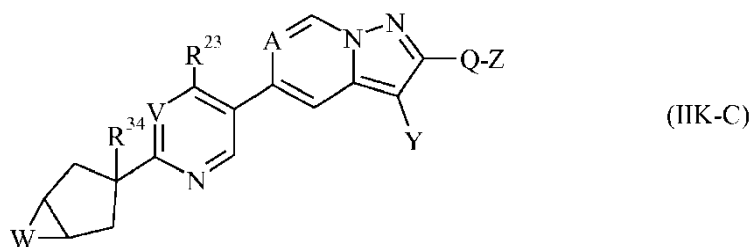
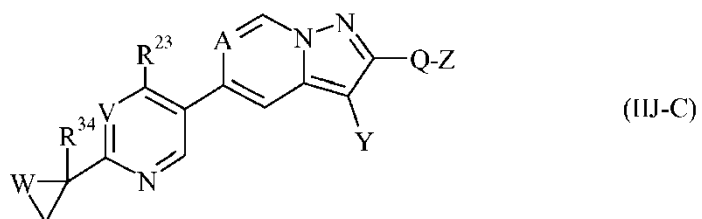
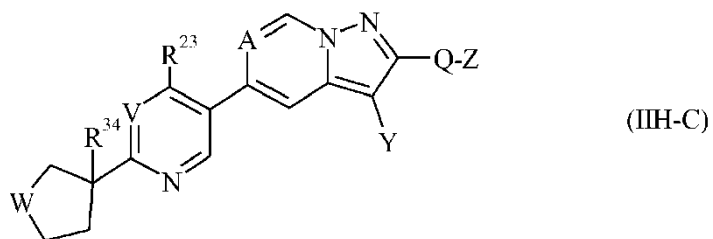
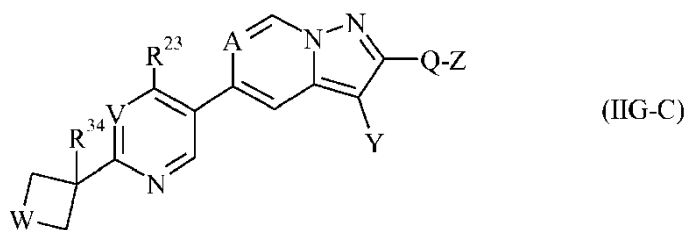
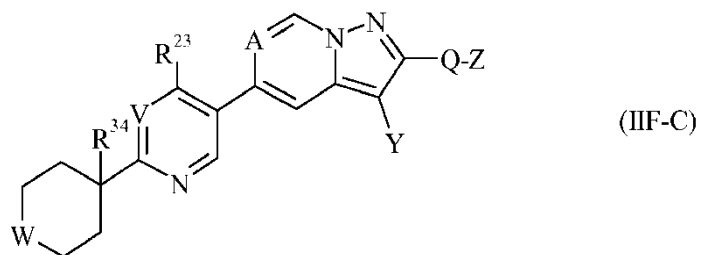
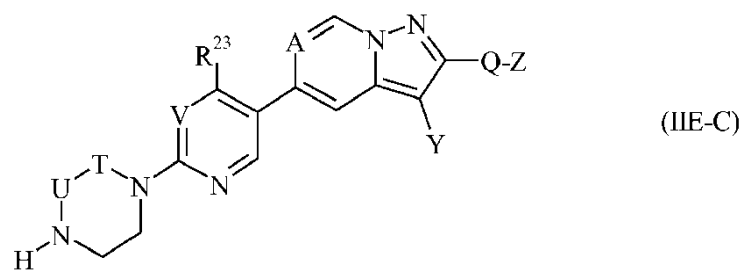
en donde A, Y, Q, Z, M, T, U, V, W, R²³ y R³⁴ son como se han definido anteriormente.

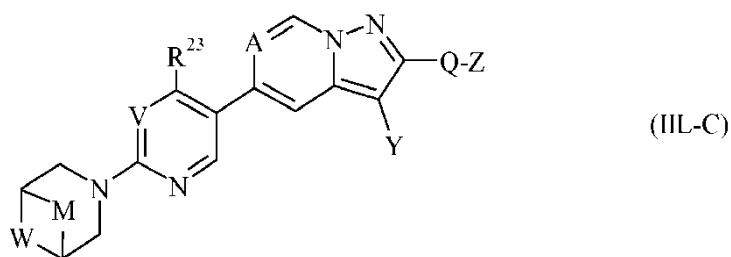
10

Los subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB-C) anterior se representan por los compuestos de la fórmula (IIC-C), (IID-C), (IIE-C), (IIF-C), (IIG-C), (IIH-C), (IIJ-C), (IIK-C) y (IIL-C), y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:

15

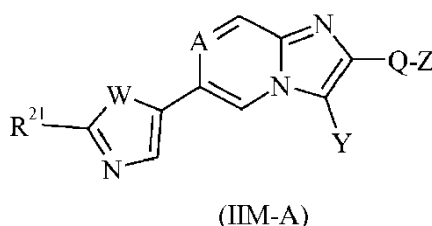






en donde A, Y, Q, Z, M, T, U, V, W, R²³ y R³⁴ son como se han definido anteriormente.

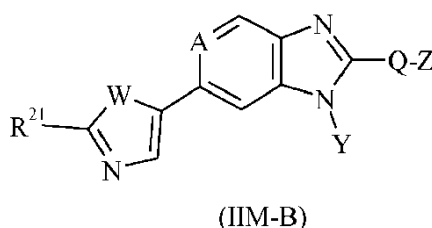
- 5 Una subclase alternativa de compuestos de la fórmula (IIA-A) anterior se representa por los compuestos de la fórmula (IIM-A) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:



10 en donde

A, Y, Q, Z, W y R²¹ son como se han definido anteriormente.

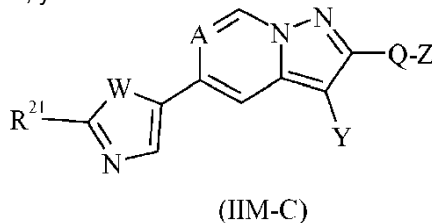
- 15 Una subclase alternativa de compuestos de la fórmula (IIA-B) anterior se representa por los compuestos de la fórmula (IIM-B) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:



20 en donde

A, Y, Q, Z, W y R²¹ son como se han definido anteriormente.

- 25 Una subclase alternativa de compuestos de la fórmula (IIA-C) anterior se representa por los compuestos de la fórmula (IIM-C) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y co-cristales de los mismos:



30 en donde

A, Y, Q, Z, W y R²¹ son como se han definido anteriormente.

Con referencia específica a la fórmula (IIM-A), (IIM-B) y (IIM-C), el número entero W es adecuadamente O, S o N-R³¹, especialmente S o N-R³¹.

- 35 Los compuestos específicos según la presente divulgación incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y co-cristales

de los mismos.

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

Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos autoinmunitarios endocrinos 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 (que incluye formas oligoarticulares y poliarticulares de la misma), anemia por enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o adulta), enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren. Los trastornos autoinmunitarios endocrinos incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunitarios específicos de órgano incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión renal aguda (LRA; que incluye LRA inducida por cisplatino), nefropatía diabética (ND), uropatía obstructiva (que incluye uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (que incluye síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por el complejo inmunitario y glomerulonefritis asociada a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA)), nefritis lúpica (NL), enfermedad por cambios mínimos, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada y pouchitis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, 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 (que incluyen diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo, septicemia, fiebre, distrofia muscular (que incluye distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órgano (que incluye rechazo del aloinjerto de riñón).

Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, convulsiones 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 α también pueden ser de uso en el tratamiento y/o la prevención de infarto de miocardio (véase J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

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

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía de la prematuridad), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular senil (DMS), vascularización (incluyendo vascularización de la córnea y neovascularización), oclusión de la vena retiniana, y diversas formas de uveítis y queratitis.

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer, y complicaciones asociadas al cáncer (que incluyen complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno hematológico (que incluye leucemia y linfoma) y tumor maligno no hematológico (que incluye cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mielóide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia de tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica 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 Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de la zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hematológico incluyen cáncer de la próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello uterino, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También se pueden usar moduladores de la función de TNF α para aumentar la seguridad del potente efecto antineoplásico 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 según la invención como se ha descrito anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral,

bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

5 Para administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato 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, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración por vía oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos o conservantes no acuosos. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, aromatizantes, agentes colorantes o edulcorantes, según convenga.

20 Las preparaciones para administración por vía oral se pueden formular adecuadamente para dar la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración por vía oral, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

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

35 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la fórmula (IA), (IB) o (IC) también se pueden formular como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o por inyección intramuscular.

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

Las composiciones se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado por instrucciones para su administración.

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

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

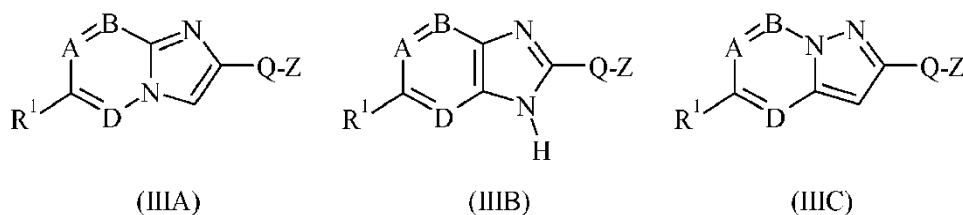
60 Para administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y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

65 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 que se va a tratar. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 1000 mg/kg, normalmente desde 100 ng/kg hasta 100 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración por vía oral o bucal, desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1000 mg, por ejemplo desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o administración por inhalación o insuflación.

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

Los compuestos de la fórmula (IA), (IB) y (IC) anteriores se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula Y-L¹ con un compuesto de la fórmula (IIIA), (IIIB) o (IIIC):

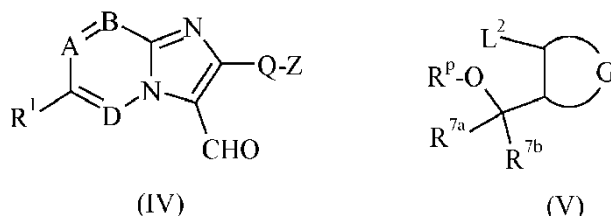


en donde A, B, D, Y, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente, y L¹ representa un grupo desplazable.

El grupo desplazable L¹ es adecuadamente hidroxilo, metoxi o dimetilamino.

El procedimiento se efectúa adecuadamente en presencia de un ácido tal como *p*-toluenosulfonato de piridinio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de la fórmula (IA) anterior en donde E representa -O- se pueden preparar por un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V):



en donde A, B, D, G, Q, Z, R¹, R^{7a} y R^{7b} son como se han definido anteriormente, R^p representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y L² representa hidrógeno o un átomo de halógeno, por ejemplo bromo, o L² representa -MgBr; seguido, donde sea necesario, por retirada del grupo protector de hidroxilo R^p; y (ii) tratamiento con un ácido.

El grupo protector de hidroxilo R^p será adecuadamente 2-metoxietoximetilo o tetrahidropiran-2-ilo.

Donde L² representa hidrógeno o un átomo de halógeno, la etapa (i) se llevará generalmente a cabo en presencia de una base, por ejemplo un reactivo de organolitio tal como *n*-butil-litio. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno o pentano, o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina.

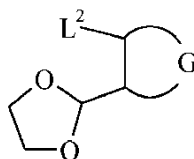
Donde L² representa -MgBr, la etapa (i) se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, normalmente a una temperatura en la región de 0 °C.

La retirada del grupo protector de hidroxilo R^p, donde sea necesario, se efectuará convenientemente mediante tratamiento con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico.

El ácido empleado en la etapa (ii) normalmente será un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como 1,4-dioxano, o un disolvente clorado tal como diclorometano.

En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (IA) anterior en donde E representa -O- y R^{7a} y R^{7b}, cuando se

toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan carbonilo (C=O), se pueden preparar por un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) como se ha definido anteriormente con un compuesto de la fórmula (VA):



(VA)

5 en donde L^2 es como se ha definido anteriormente; (ii) retirada del grupo protector de cetral cíclico, seguido por ciclación intramolecular del material resultante; y (iii) oxidación del material así obtenido.

10 La etapa (i) se puede efectuar convenientemente en condiciones análogas a las descritos anteriormente para la reacción entre los compuestos (IV) y (V).

La etapa (ii) se puede efectuar convenientemente mediante tratamiento con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico.

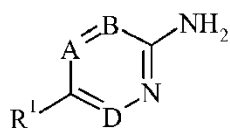
15 El agente oxidante empleado en la etapa (iii) será adecuadamente perrutenato de tetrapropilamonio.

Los productos intermedios de la fórmula (IV) anterior se pueden preparar tratando un compuesto de la fórmula (IIIA) como se ha definido anteriormente con oxicluro de fósforo y *N,N*-dimetilformamida.

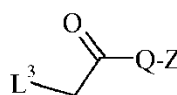
20 Alternativamente, los productos intermedios de la fórmula (IV) anterior se pueden preparar por un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento de un compuesto de la fórmula (IIIA) como se ha definido anteriormente con formaldehído; y (ii) tratamiento del compuesto resultante con un agente oxidante, por ejemplo peryodinano de Dess-Martin.

25 Los productos intermedios de la fórmula (V) y (VA) anteriores en donde L^2 representa $-MgS$ sepueden preparar a partir del compuesto correspondiente en donde L^2 representa bromo mediante tratamiento con magnesio. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

30 Los productos intermedios de la fórmula (IIIA) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) o un derivado de acetal del mismo, por ejemplo el derivado de dimetilacetal:



(VI)



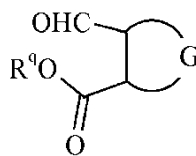
(VII)

35 en donde A, B, D, Q, Z y R^1 son como se han definido anteriormente, y L^3 representa un grupo saliente adecuado.

40 El grupo saliente L^3 normalmente es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C_{1-4} tal como etanol o isopropanol.

45 En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (IA) anterior en donde E representa $-O-$ y R^{7a} y R^{7b} , cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan carbonilo (C=O), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IIIA) como se ha definido anteriormente con un compuesto de la fórmula (VB):



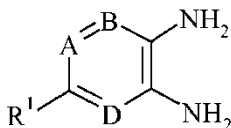
(VB)

en donde G es como se ha definido anteriormente, y R^q representa alquilo C₁₋₆.

- 5 Adecuadamente, R^q representa metilo o etilo. En una realización, R^q representa metilo. En otra realización, R^q representa etilo.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como 1,4-dioxano.

- 10 Los productos intermedios de la fórmula (IIIB) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Z-Q-CO₂H o una sal de carboxilato del mismo (por ejemplo una sal de carboxilato con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

- 15 en donde Q, Z, A, B, D y R¹ son como se han definido anteriormente.

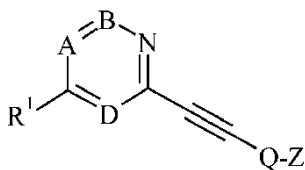
- 20 La reacción se puede realizar ventajosamente en presencia de un reactivo de acoplamiento a péptido tal como hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]-piridinio (HATU), opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o un disolvente clorado tal como diclorometano. El producto así obtenido se trata adecuadamente con un ácido, idealmente un ácido orgánico tal como ácido acético, o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, normalmente a una temperatura elevada.

- 25 Alternativamente, la reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), normalmente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente clorado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

- 30 Alternativamente, la reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico.

- 35 Alternativamente, la reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un alcohol inferior, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como metanol.

- 40 Los compuestos de la fórmula (IIIC) anterior se pueden preparar por un procedimiento de dos etapas que comprende (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula H₂N-L⁴ con un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

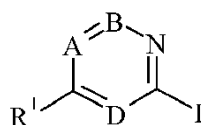
- 45 en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente, y L³ representa un grupo saliente adecuado; y (ii) tratamiento con una base.

El grupo saliente L⁴ es normalmente un resto arilsulfonato, por ejemplo 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato.

La etapa (i) se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como etanol.

5 La etapa (ii) se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ 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.

10 Los productos intermedios de la fórmula (IX) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula H-C≡C-Q-Z con un compuesto de la fórmula (X):



(X)

15 en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición.

20 El catalizador de metal de transición de uso en la anterior reacción es adecuadamente un complejo de paladio tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (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.

25 Si no están comercialmente disponibles, los materiales de partida de la fórmula (VB), (VI), (VII), (VIII) y (X) se pueden preparar por métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos adjuntos, o por métodos convencionales bien conocidos de la técnica.

30 Se entenderá que cualquier compuesto de la fórmula (IA) o (IB) inicialmente obtenido de cualquiera de los procesos anteriores se puede elaborar posteriormente, cuando corresponda, en un compuesto adicional de la fórmula (IA) o (IB) por técnicas conocidas de la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto en donde E representa -C(O)- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH(OH)- mediante tratamiento con un agente reductor tal como borohidruro de sodio.

35 Un compuesto en donde E representa -CH(OH)- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH₂- calentando con yodo elemental y ácido fosfínico en ácido acético; o tratando con trietilsilano y un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro-eterato de dietilo; o tratando con clorotrimetilsilano y yoduro de sodio; o por un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con bromuro de tionilo; y (ii) tratamiento del producto así obtenido con un catalizador de metal de transición, por ejemplo (2,2'-bipiridin)diclororutenio (II) hidratado, 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.

40 Un compuesto en donde E representa -CH₂- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH(CH₃)- mediante tratamiento con un haluro de metilo, por ejemplo yoduro de metilo, en presencia de una base tal como hexametildisilazida de litio.

45 Un compuesto que contiene un grupo hidroxilo se puede alquilar mediante tratamiento con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, u óxido de plata. Un compuesto en donde -Q-Z representa -CH₂OH se puede arilar en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro así obtenido con el hidróxido de arilo o heteroarilo apropiado. Un compuesto en donde -Q-Z representa -CH₂OH se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde -Q-Z representa -CH₂S-Z mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro así obtenido con un compuesto de la fórmula Z-SH, normalmente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de potasio. Un compuesto en donde -Q-Z representa -CH₂OH se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde -Q-Z representa -CH₂CN mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro así obtenido con una sal de cianuro tal como cianuro de sodio. Un compuesto que contiene hidroxilo se puede convertir en el compuesto sustituido con flúor correspondiente mediante tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto que contiene hidroxilo se puede convertir en el compuesto sustituido con diflúor correspondiente mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente oxidante, por ejemplo dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo así obtenido con DAST.

60

- Un compuesto que contiene un resto N-H se puede alquilar mediante tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, normalmente 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 de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.
- 5 Alternativamente, un compuesto que contiene un resto N-H se puede alquilar mediante tratamiento con el tosilo de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidruro de sodio, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).
- Un compuesto que contiene un resto N-H se puede metilar mediante tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio.
- 10 Un compuesto que contiene un resto N-H se puede acilar mediante tratamiento con el cloruro de ácido apropiado, por ejemplo cloruro de acetilo, o con el anhídrido de ácido carboxílico apropiado, por ejemplo anhídrido acético, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.
- 15 Un compuesto que contiene un resto N-H se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde el átomo de nitrógeno se sustituye por alquil C₁₋₆-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, mediante tratamiento con el cloruro de alquil C₁₋₆-sulfonilo apropiado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquil C₁₋₆-sulfónico apropiado, por ejemplo anhídrido metanosulfónico, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.
- 20 Un compuesto sustituido con amino (-NH₂) se puede convertir en el compuesto correspondiente sustituido con alquil C₁₋₆-sulfonilamino, por ejemplo metilsulfonilamino, o bis[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, por ejemplo bis(metilsulfonil)amino, mediante tratamiento con el haluro de alquil C₁₋₆-sulfonilo apropiado, por ejemplo un cloruro de alquil C₁₋₆-sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo. Similarmente, un compuesto sustituido con hidroxilo (-OH) se puede convertir en el compuesto correspondiente sustituido con alquil C₁₋₆-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, mediante tratamiento con el haluro de alquil C₁₋₆-sulfonilo apropiado, por ejemplo un cloruro de alquil C₁₋₆-sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo.
- 25 Un compuesto que contiene el resto -S- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- mediante tratamiento con ácido 3-cloroperoxisulfónico. Asimismo, un compuesto que contiene el resto -S(O)- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- mediante tratamiento con ácido 3-cloroperoxisulfónico. Alternativamente, un compuesto que contiene el resto -S- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- mediante tratamiento con Oxone® (peroximonosulfato de potasio).
- 30 Un compuesto que contiene un átomo de nitrógeno aromático se puede convertir en el derivado de *N*-óxido correspondiente mediante tratamiento con ácido 3-cloroperoxisulfónico.
- 35 Un derivado de bromofenilo se puede convertir en el derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxooxazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido correspondiente mediante tratamiento con pirrolidin-2-ona u oxazolidin-2-ona, o un análogo apropiadamente sustituido de la misma. 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 de potasio.
- 40 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo o yodo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido aril o heteroarilborónico apropiadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de potasio, o fosfato de potasio.
- 45 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno opcionalmente sustituido mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro; y (ii) reacción del compuesto así obtenido con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halógeno o tosilo apropiadamente funcionalizado. 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-(difenilfosfanil)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-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de potasio.
- 50 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno opcionalmente sustituido mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro; y (ii) reacción del compuesto así obtenido con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halógeno o tosilo apropiadamente funcionalizado. 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-(difenilfosfanil)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-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de potasio.
- 55 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno opcionalmente sustituido mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro; y (ii) reacción del compuesto así obtenido con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halógeno o tosilo apropiadamente funcionalizado. 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-(difenilfosfanil)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-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de potasio.
- 60 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno opcionalmente sustituido mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro; y (ii) reacción del compuesto así obtenido con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halógeno o tosilo apropiadamente funcionalizado. 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-(difenilfosfanil)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-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de potasio.
- 65

5 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto alquil C₂₋₆ opcionalmente sustituido mediante tratamiento con un derivado de alquino apropiadamente sustituido, por ejemplo 2-hidroxi-3-butino. La reacción se realiza convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), normalmente en presencia de yoduro de cobre (I) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

10 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el derivado de imidazol apropiadamente sustituido, normalmente en presencia de acetato de cobre (II) y una base orgánica tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletilediamina (TMEDA).

15 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-(metoxicarbonil)etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alqueno así obtenido, normalmente mediante tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, bajo una atmósfera de gas hidrógeno. La etapa (i) normalmente se efectúa en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio (II) o bis(dibencilideno)acetona)paladio (0), y un reactivo tal como tri(*orto*-tolil)-fosfina.

20 En general, un compuesto que contiene una funcionalidad -C=C- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad -CH-CH- por hidrogenación catalítica, normalmente mediante tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, bajo una atmósfera de gas hidrógeno, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico.

30 Un compuesto en donde R¹ representa 6-metoxipiridin-3-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo mediante tratamiento con clorhidrato de piridina; o calentando con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Utilizando metodología similar, un compuesto en donde R¹ representa 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto en donde R¹ representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.

35 Un compuesto en donde R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-oxopiperidin-5-ilo por hidrogenación catalítica, normalmente mediante tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como óxido de platino(IV).

40 Un compuesto que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆ tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico.

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

50 Un compuesto que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆ tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, se puede convertir alternativamente en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) mediante tratamiento con una base, por ejemplo hidróxido de metal alcalino seleccionado de hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; o una base orgánica tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio.

55 Un compuesto que contiene un resto carboxi (-CO₂H) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida mediante tratamiento con la amina apropiada en presencia de un agente de condensación tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

60 Un compuesto que contiene un resto carbonilo (C=O) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₃)(OH)- mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio. Similarmente, un compuesto que contiene un resto carbonilo (C=O) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CF₃)(OH)- mediante tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto que contiene un resto carbonilo (C=O) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₂NO₂)(OH)- mediante tratamiento con nitrometano.

65 Un compuesto que contiene un resto hidroximetilo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto formilo (-CHO) mediante tratamiento con un agente oxidante tal como peryodinano de Dess-Martin. Un compuesto que contiene un resto hidroximetilo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi mediante tratamiento con un agente oxidante tal como perrutenato de tetrapropilamonio. Similarmente, un compuesto que contiene un resto -CH(OH)- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un

resto -C(O)- mediante tratamiento con un agente oxidante tal como perrutenato de tetrapropilamonio.

Un compuesto en donde R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, cuyo sustituyente se une al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto apropiado de la fórmula R¹-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(dibencilidenediacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando de aminación tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como terc-butóxido de sodio. Alternativamente, la reacción se puede efectuar 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 que contiene un resto oxo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto etoxicarbonilmetilideno mediante tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio.

Un compuesto en donde R²¹ representa etenilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con viniltrifluoroborato de potasio. La reacción normalmente se efectúa en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), y una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

Un compuesto en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R²¹ representa un resto cicloalquenilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido cicloalquenilborónico apropiadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción normalmente se efectúa en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierrodicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

Un compuesto en donde R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, cuyo sustituyente se une al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con el compuesto apropiado de la fórmula R²¹-H [por ejemplo, 2-metoxietilamina, *N*-metil-*L*-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidín-3-carboxilato de metilo, pirrolidin-3-ol, ácido pirrolidin-3-carboxílico, ácido piperidin-2-carboxílico, ácido piperidin-3-carboxílico, 4-(1*H*-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 apropiadamente 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 de potasio.

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

Si los procesos anteriormente descritos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales. En particular, si se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de la fórmula (IA) o (IB), esto se puede producir a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, haciendo reaccionar una mezcla de enantiómeros de la fórmula (IA) o (IB), por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Los diastereómeros se pueden separar entonces por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y recuperar el enantiómero deseado, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero sea una sal. En otro proceso de resolución, se puede separar un racemato de la fórmula (IA) o (IB) usando HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular usando un producto intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica de enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y luego purificando solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro a partir de la antípoda de éster sin reaccionar. También se pueden usar cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o productos finales donde se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr 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 se pueden retirar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se prueban en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito a continuación. Además, ciertos compuestos según la presente invención inhiben potentemente la activación de NF- κ B inducida por TNF α en el ensayo de gen indicador descrito a continuación.

Ensayo de polarización de fluorescencia

Preparación del compuesto (A)

Se puede preparar 1-(2,5-dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-bencimidazol - denominado en lo sucesivo "Compuesto (A)" - mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 499 del documento de patente WO 2013/186229 (publicado el 19 de diciembre de 2013); o mediante un procedimiento análogo al mismo.

Preparación de conjugado de fluorescencia

Se disolvió el Compuesto (A) (27,02 mg, 0,0538 mmoles) en DMSO (2 mL). Se disolvió éster succinimílico de 5(-6)carboxifluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmoles) (número de catálogo de Invitrogen: C1311) en DMSO (1 mL) dando una solución amarilla brillante. Se mezclaron las dos soluciones a temperatura ambiente, virando la mezcla a color rojo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Poco después de la mezcla se retiró una alícuota de 20 μ L y se diluyó con una mezcla 80:20 de AcOH:H₂O para análisis de CL-EM en el sistema de CL-EM 1200RR-6140. El cromatograma mostró dos picos que eluían muy cerca en tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con masa (M+H)⁺ = 860,8 uma, correspondientes a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína sustituido en 5 y 6. Un pico adicional en el tiempo de retención 2,21 minutos tuvo una masa de (M+H)⁺ = 502,8 uma, correspondiente al Compuesto (A). No se observó pico para el éster succinimílico de 5(-6)carboxifluoresceína sin reaccionar. Las áreas de los picos fueron 22,0 %, 39,6 % y 31,4 % para las tres señales, que indica una conversión de 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese momento de tiempo. Se extrajeron alícuotas de 20 μ L adicionales después de varias horas y luego después de la agitación durante la noche, se diluyeron como antes y se sometieron a análisis de CL-EM. El porcentaje de conversión se determinó como 79,8 % y 88,6 %, respectivamente, en estos momentos de tiempo. Se purificó la mezcla en un sistema de HPLC preparativa dirigida por UV. Se liofilizaron las fracciones purificadas reunidas para retirar el exceso de disolvente. Después de la liofilización, se recuperó un sólido naranja (23,3 mg), equivalente a 0,027 mmoles de conjugado de fluorescencia, correspondiente a un rendimiento global de 53 % para la reacción y purificación por HPLC preparativa.

Inhibición de la unión del conjugado de fluorescencia a TNF α

Se probaron los compuestos a 10 concentraciones a partir de 25 μ M en una concentración de ensayo final de 5 % de DMSO, por preincubación con TNF α durante 60 minutos a temperatura ambiente en Tris 20 mM, NaCl 150 mM, 0,05 % de Tween 20, antes de la adición del conjugado de fluorescencia y una incubación adicional durante 20 horas a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de TNF α y el conjugado de fluorescencia fueron 10 nM y 10 nM, respectivamente, en un volumen de ensayo total de 25 μ L. Las placas se leyeron en un lector de placas capaz de detectar la polarización de fluorescencia (por ejemplo, un lector de placas Analyst HT; o un lector de placas Envision). Se calculó un valor de CI₅₀ usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se probaron en el ensayo de polarización de fluorescencia, se encontró que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos presentaban valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejores.

Ensayo de gen indicador

Inhibición de la activación de NF- κ B inducida por TNF α

La estimulación de células HEK-293 por TNF α conduce a la activación de la vía NF- κ B. Se compró la línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una línea celular estable transfectada con HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo IFN β fusionado con cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de un modo dependiente de la dosis por TNF α , con una CE₅₀ de 0,5 ng/mL para TNF α humano. Se diluyeron los compuestos a partir de soluciones madre 10 mM de DMSO (concentración de ensayo final 0,3 % de DMSO) para generar una curva de diluciones sucesivas triples de 10 puntos (por ejemplo, concentración final 30.000 nM a 2 nM). El compuesto diluido se preincubó con TNF α durante 60 minutos antes de la adición a una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubó durante 18 h. La concentración de TNF α final en la placa de ensayo fue 0,5 ng/mL. Se determinó la actividad de SEAP en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por ejemplo

medios de detección QUANTIBLue™ o HEK-Blue™ (InvivoGen). Se calculó el porcentaje de inhibiciones para las diluciones del compuesto entre un control de DMSO y la máxima inhibición (por compuesto de control en exceso) y un valor de Cl_{50} calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

- 5 Cuando se probaron en el ensayo de gen indicador, se encontró que ciertos compuestos de los ejemplos adjuntos presentaban valores de Cl_{50} de 50 μ M o mejores.

Ejemplos

- 10 Cualquiera de los ejemplos que no entran dentro de las reivindicaciones está incluido para fines de referencia.

Abreviaturas

DCM: diclorometano	EtOAc: acetato de etilo
MeOH: metanol	DMSO: sulfóxido de dimetilo
EtOH: etanol	Et ₂ O: dietil éter
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	MeCN: acetonitrilo
TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio	THF: tetrahidrofurano
DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	IPA: alcohol isopropílico
NMP: 1-metil-2-pirrolidiona	TPAP: perrutenato de tetrapropilamonio
TFA: ácido trifluoroacético	
TMEDA: <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina	
Pd(PPh ₃) ₄ : tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)	
Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)	
h: hora	M: masa
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución	
CL-EM: cromatografía de líquidos-espectrometría de masas	
TR: tiempo de retención	

Nomenclatura

- 15 Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Red) versión 12.0, y/o Accelrys Draw 4.0.

Condiciones analíticas

20 RMN

- Se obtuvieron espectros de RMN usando un espectrómetro de RMN Bruker DPX 250 MHz; un espectrómetro de RMN Bruker Fourier 300 MHz; espectrómetro de RMN Bruker AVIII 400 MHz; espectrómetro de RMN Bruker DRX 500 MHz; o un espectrómetro de RMN AV 600 MHz. Los valores de desplazamiento químico se informan en ppm (δ) con cero correspondiente al desplazamiento corregido del disolvente deuterado residual como referencia interna, o con cero correspondiente a tetrametilsilano como patrón interno. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que variaba desde 5 hasta 110 °C. Cuando se detectó más de un conformero, se informan los desplazamientos químicos para el más abundante.

30 CL-EM

Se obtuvieron datos de CL-EM usando el método descrito a continuación, o un método análogo. Los espectros de masas se generaron usando ionización ESI.

Columna:	Waters, X-Bridge, 20 x 2,1 mm, 2,5 μ M		
pH:	alto (aproximadamente pH 9,5)		
Fase móvil A:	formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1 % de amoniaco		
Fase móvil B:	acetonitrilo + 5 % de disolvente A + 0,1 % de amoniaco		
Volumen de inyección:	5,0 μ L		
Caudal:	1,00 mL/minuto		
Temperatura de la columna:	40 °C		
Programa de gradiente:	Tiempo	% de A	% de B
	0,00	95,0	5,0
	1,50	5,0	95,0
	2,25	5,0	95,0
	2,30	95,0	5,0

35

PRODUCTO INTERMEDIO 1

6-Bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

Se disolvió 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (5 g, 26,18 mmoles) en EtOH (50 mL) y se añadió 1-cloropropan-2-ona (4,25 mL, 52,82 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, luego se añadió 1-cloropropan-2-ona adicional (2,5 mL, 31,1 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h adicionales a 90 °C. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción y se redisolvió en EtOAc (15 mL), luego se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y salmuera (10 mL). Se re-extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 mL), entonces se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el sólido naranja en bruto resultante, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en isohexano, proporcionando el *compuesto del título* (1,18 g, 19,7 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 8,97 (d, *J*7,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, *J*9,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

Procedimiento alternativo

Se trató una suspensión de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (1 g, 5,24 mmoles) en IPA (10 mL) con 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (1,16 g, 6,28 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 21 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se concentró a vacío a 40 °C. Se trató el residuo con EtOAc (15 mL) y agua (15 mL), luego se separaron las fases. Se basificó la fase acuosa con solución acuosa de NaOH (32 % p/p) hasta pH 8, luego se extrajo con EtOAc (10 mL, luego 15 mL). Se reunieron las fases orgánicas y se concentraron a vacío a 40 °C dando el *compuesto del título* (0,93 g, 78 %) como un sólido beis.

PRODUCTO INTERMEDIO 2

3*H*-Espirop[2-benzofuran-1,1'-ciclopropano]-3-ol

Se disolvió 1-fenilciclopropan-1-ol (1,4 g, 10,43 mmoles) en heptano (14 mL) y se añadió TMEDA (4 mL, 26,68 mmoles). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C bajo nitrógeno y se añadió butil-litio 2,5 M en hexano (10 mL) durante 10 minutos con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C bajo nitrógeno durante 15 minutos, luego se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C en un baño de agua durante 5 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió DMF (2 mL, 25,83 mmoles) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo nitrógeno durante 1 h, luego se extinguió cuidadosamente con agua (15 mL). Se separó la fase orgánica, luego se re-extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 mL). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en heptano, proporcionando el *compuesto del título* (864 mg, 54,7 %) como un aceite incoloro. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 7,34-7,31 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,95 (d, *J*7,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*7,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J*7,5 Hz, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,04-0,94 (m, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 3

6-Bromo-7-fluoro-2-metil-3-{3*H*-espirop[2-benzofuran-1,1'-ciclopropano]-3-il}imidazo-[1,2-*a*]piridina

Se disolvieron *Producto intermedio 1* (90 mg, 0,26 mmoles), *Producto intermedio 2* (80 %, 140 mg, 0,69 mmoles) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (450 mg, 1,79 mmoles) en MeCN (400 μ L) y se calentaron a 90 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Se calentó una segunda alícuota del *Producto intermedio 1* (60 mg, 0,39 mmoles), *Producto intermedio 2* (80 %, 90 mg, 0,44 mmoles) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (300 mg, 1,19 mmoles) en MeCN (300 μ L) a 90 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Se concentraron a sequedad a vacío las dos mezclas de reacción y se redisolvió en EtOAc (2 mL cada una), luego se combinaron y se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 mL). Se re-extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 3 mL), luego se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo en bruto (320 mg), eluyendo con 0-75 % de EtOAc en heptano, proporcionando el *compuesto del título* (160 mg, 65,5 %) como una goma amarilla pálida. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,88 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,95 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,50 (ddd, *J* 11,6, 7,4, 5,6 Hz, 1H), 1,41 (ddd, *J* 11,4, 7,4, 5,9 Hz, 1H), 1,24 (ddd, *J* 11,0, 7,3, 5,9 Hz, 1H), 1,06 (ddd, *J* 10,8, 5,5, 2,0 Hz, 1H). CL-EM *m/z* 372,80 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 4

(3*R*)-3-Metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-ol

Se disolvió (1*R*)-1-feniletanol (5,2 g, 42,57 mmoles) en heptano (50 mL) y se añadió TMEDA (14 mL, 93,37 mmoles). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C bajo nitrógeno y se añadió butil-litio 2,5 M en hexano (36 mL) durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C bajo nitrógeno durante 15 minutos, luego se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C en un baño de agua durante 2 minutos, luego se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió DMF (7 mL, 90,4 mmoles) durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo nitrógeno durante 2 h, luego se extinguió cuidadosamente con agua (50 mL). Se separó la fase orgánica, luego se re-extrajo la fase acuosa con heptano (3 x 50 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se

concentraron a sequedad, dando 2 g de material en bruto. Se re-extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad a vacío. Se trituró el residuo combinado con heptano dando el *compuesto del título* (3,5 g, 57,6 %) como un sólido amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 7,43-7,20 (m, 4H), 6,58 (d, J 7,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J 5,5 Hz, 1H), 5,31 (q, J 5,7, 5,2 Hz, 1H), 1,37 (d, J 6,4 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 5

6-Bromo-7-fluoro-2-metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo-[1,2-a]piridina

Se preparó a partir del *Producto intermedio 1* y *Producto intermedio 4* por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 3*, proporcionando el *compuesto del título* (146,3 mg, 46,4 %) como una goma marrón. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 7,90 (dd, J 13,9, 6,6 Hz, 2H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,31 (dt, J 11,0, 8,2 Hz, 4H), 7,03 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 5,57 (qd, J 6,3, 2,3 Hz, 1H), 5,38 (dd, J 6,3, 2,3 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (d, J 6,4 Hz, 3H), 1,56 (d, J 6,4 Hz, 3H). Isómero B: 7,43-7,20 (m, 4H), 6,68 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J 7,5 Hz, 1H), 5,10 (q, J 6,4 Hz, 1H), 1,45 (d, J 6,4 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 6

terc-Butil(ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano

Se disolvió ciclopent-3-en-1-ol (24,7 g, 293,6 mmoles) en DMF (250 mL) a 0 °C, luego se añadió 1H-imidazol (44 g, 646 mmoles), seguido por terc-butil(cloro)-dimetilsilano (53,1 g, 352,4 mmoles). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (500 mL), se lavó con 5 % p/p de solución acuosa de LiCl (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo en bruto, eluyendo con 0-20 % de EtOAc en heptanos, proporcionando el *compuesto del título* (57,4 g, 78,8 %) como un líquido incoloro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 5,66 (s, 2H), 4,53 (tt, J 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,57 (dd, J 15,2, 6,8 Hz, 2H), 2,27 (dd, J 15,3, 3,6 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 7

3-[(Terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se añadió diacetato de rodio (II) (990 mg, 2,24 mmoles) a una solución con agitación del *Producto intermedio 6* (80 %, 55,55 g, 224 mmoles) en DCM (1160 mL). Se desgasificó la mezcla con gas nitrógeno durante 30 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)diazenio (85 %, 33,7 mL, 268,82 mmoles) durante 9 h a temperatura ambiente usando una bomba de jeringa. Se dejó con agitación la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h adicionales, luego se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Se lavó la 'torta' de tierra de diatomeas con DCM adicional y se concentraron a vacío los filtrados combinados. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el aceite verde amarillento resultante, eluyendo con 0-10 % de EtOAc en heptanos, proporcionando el *compuesto del título* (33,5 g, 53 %) como un líquido incoloro, como una mezcla 4:1 de isómeros *exo:endo*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 4,17-4,02 (m, 2H), 2,14 (dd, J 12,7, 7,2 Hz, 1H), 2,03 (ddd, J 15,8, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 1,93-1,66 (m, 4H), 1,58 (s, 1H), 1,26 (qd, J 7,2, 2,7 Hz, 4H), 0,86 (t, J 3,5 Hz, 9H), 0,01 (dd, J 4,4, 1,2 Hz, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 8

3-Hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF, 236 mL) a una solución con agitación del *Producto intermedio 7* (33,5 g, 117,76 mmoles) en THF (400 mL) a 0 °C durante 45 minutos, luego se calentó la mezcla a 50 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (300 mL), se lavó con agua (2 x 250 mL) y salmuera (2 x 250 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, proporcionando el *compuesto del título* (18,36 g, 69 %) como un aceite naranja. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 4,19-4,01 (m, 2H), 2,26 (dd, J 13,0, 7,1 Hz, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,94-1,70 (m, 4H), 1,52 (s, 2H), 1,30-1,18 (m, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 9

(1R,5S,6S)-3-Oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de exo-etilo

Al *Producto intermedio 8* (75 %, 18,36 g, 80,9 mmoles; y 60 %, 5,4 g, 19 mmoles) en DCM (450 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió peryodinano de Dess-Martin (50,9 g, 120,1 mmoles) en porciones durante 1 h. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción y se agitó durante 22 h, luego se diluyó con DCM (600 mL). Se filtró el precipitado blanco y se lavó con DCM adicional. Tras la filtración, se lavó la solución amarilla con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 x 200 mL), agua (4 x 200 mL) y salmuera (3 x

200 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía sobre sílice el sólido blanquecino resultante (eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano) proporcionando el *compuesto del título* (12,5 g, 74 %). δ_H (500 MHz, CDCl₃) (exo-isómero) 4,13 (q, J 7,1 Hz, 2H), 2,66 (ddt, J 18,5, 3,9, 1,6 Hz, 2H), 2,31 (d, J 1,8 Hz, 1H), 2,27 (d, J 1,7 Hz, 2H), 2,18 (td, J 3,4, 1,6 Hz, 2H), 1,31-1,23 (m, 4H).

5

PRODUCTO INTERMEDIO 10

(1S,5S,6R)-3-(Trifluorometanosulfonilo)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

10 Se disolvió el *Producto intermedio 9* (12 g, 71,4 mmoles) en tolueno seco (240 mL), luego se añadió DIPEA (50 mL, 285,4 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 45 °C. Se añadió gota a gota con agitación anhídrido trifluorometanosulfónico (48 mL, 285,4 mmoles) durante 45 minutos, asegurando que la temperatura de reacción interna no subiera por encima de 50 °C. Se agitó la mezcla durante 2 h adicionales a 45 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo (750 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 x 250 mL). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con acetato de etilo (6 x 150 mL) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo marrón oscuro (~60 g), eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en heptano, proporcionando el *compuesto del título* (10,74 g, 50 %) como un líquido naranja oscuro. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 5,87 (d, J 1,7 Hz, 1H), 4,13 (q, J 7,1 Hz, 2H), 3,38 (q, J 7,1 Hz, 1H), 2,99 (ddd, J 18,1, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 2,67 (d, J 18,4 Hz, 1H), 2,38 (dq, J 7,2, 2,4 Hz, 1H), 2,16 (td, J 7,1, 3,3 Hz, 1H), 1,31-1,19 (m, 3H).

15

20

PRODUCTO INTERMEDIO 11

(1S,5S,6R)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

25 Se disolvió el *Producto intermedio 10* (10,74 g, 35,8 mmoles) en 1,4-dioxano (240 mL) y se desgasificó usando nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron bis(pinacolato)diborano (13,6 g, 53,70 mmoles), acetato de potasio (10,5 g, 107,30 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (0,59 g, 1,10 mmoles) y complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (0,88 g, 1,10 mmoles), y se calentó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 90 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 x 200 mL). Se re-extrajeron los lavados acuosos combinados con acetato de etilo (2 x 200 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó por cromatografía sobre sílice el residuo en bruto (~40 g) (eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en heptanos) proporcionando el *compuesto del título* (10 g, 50 %) como un sólido amarillo.

30

35 δ_H (250 MHz, CDCl₃) 6,66 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,10 (q, J 7,1 Hz, 2H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,61 (t, J 2,0 Hz, 1H), 2,50 (ddt, J 8,0, 4,3, 1,7 Hz, 1H), 2,26 (ddd, J 9,3, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 1,33-1,15 (m, 16H).

PRODUCTO INTERMEDIO 12

40 6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

Se trató una solución de 5-bromopiridin-2-amina (20 g, 115,6 mmoles) en etanol (200 mL) con 1-cloropropan-2-ona (18,6 mL, 231,2 mmoles), añadida en porciones, y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. Se concentró a vacío la mezcla de reacción. Se redisolvió en DCM (150 mL) el sólido amarillo resultante y se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (150 mL). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo en bruto (eluyendo con 0-100 % de EtOAc en heptano) proporcionando el *compuesto del título* (13,75 g, 53,4 %) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,18 (s, 1H), 7,41 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, J 9,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). CL-EM *m/z* 211/213 [M+H]⁺.

45

50

PRODUCTO INTERMEDIO 13

(3S)-N,N,3-Trimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-amina

55 Se disolvió (1S)-1-feniletanol (5,32 mL, 44,04 mmoles) en heptano (50 mL) y se añadió TMEDA (14 mL, 93,37 mmoles). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C bajo nitrógeno y se añadió butil-litio 2,5 M en hexanos (37 mL) durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C bajo nitrógeno durante 15 minutos, luego se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C en un baño de agua durante 2 minutos, luego se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió DMF (7 mL, 90,4 mmoles) durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo nitrógeno durante 3 h, luego se extinguió cuidadosamente con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío a sequedad. Se purificó por cromatografía sobre sílice el residuo (eluyendo con 0 a 40 % de EtOAc en heptano) proporcionando el *compuesto del título* (3,5 g, 26,5 %) como un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) (isómero A): 7,38-7,17 (m, 4H), 5,88 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,39 (d, J 6,4 Hz, 3H); (isómero B): 7,38-7,17 (m, 4H), 5,90 (d,

60

65

J2,9 Hz, 1H), 5,21 (qd, J6,4, 2,9 Hz, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,37 (d, J 6,4 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 178,4 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 14

5 **6-Bromo-2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridina**

Se disolvieron el *Producto intermedio 12* (0,9 g, 4,26 mmoles) y *Producto intermedio 13* (2,5 g, 9,87 mmoles) en MeCN (8 mL) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (4,3 g, 17,11 mmoles). Se dejó con agitación la mezcla de reacción durante 90 minutos a 100 °C bajo irradiación de microondas. Se añadieron el *Producto intermedio 13* (1,5 g, 5,92 mmoles) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (2 g, 7,96 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a 100 °C bajo irradiación de microondas. Se añadió el *Producto intermedio 13* (1 g, 3,95 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a 100 °C bajo irradiación de microondas. Se combinó la mezcla de reacción con reacciones repetidas. Se concentraron a vacío las mezclas de reacción combinadas. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptanos. Se disolvió el aceite marrón oscuro en bruto resultante (5,2 g) hasta 100 mg/mL y se purificó por HPLC (usando una columna Lux Cellulose-4, 21,2 x 250 mm, 5 µM; eluyendo con heptano/IPA en una relación 70/30; no se añadió modificador; caudal 21 mL/minuto). Se evaporaron a sequedad a vacío las fracciones húmedas proporcionando el *compuesto del título* (2,36 g, 40,2 %). δ_H (500 MHz, CD₃OD) 7,81 (s, 1H), 7,44 (t, J 8,9 Hz, 3H), 7,36 (dd, J 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J 7,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J 2,7 Hz, 1H), 5,41 (qd, J 6,3, 2,8 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,66 (d, J 6,4 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 15

25 **2-Cloro-5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidina**

Se disolvieron el *Producto intermedio 14* (94 %, 800 mg, 2,19 mmoles) y 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (1,1 g, 4,57 mmoles) en 1,4-dioxano (25 mL) y DMSO (7 mL), luego se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (80 mg, 0,11 mmoles) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (65 mg, 0,22 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 120 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Se diluyó con EtOAc (80 mL) la mezcla de reacción, luego se lavó con agua (40 mL) y salmuera (30 mL). Se re-extrajeron con EtOAc (50 mL) las fases acuosas combinadas y se lavó con salmuera (20 mL) la fase orgánica resultante. Se secaron sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas combinadas y se concentraron a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía sobre sílice el residuo (eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en heptano) dando el *compuesto del título* (457 mg, 55,3 %) como un sólido amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,45 (s, 2H), 7,80 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,29 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J 2,7 Hz, 1H), 5,42 (qd, J 6,2, 3,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,65 (d, J 6,3 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 377,1 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 16

40 **(1S,5S,6R)-3-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo**

Se disolvieron el *Producto intermedio 15* (50 mg, 0,13 mmoles) y *Producto intermedio 11* (75 %, 55 mg, 0,15 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL). Se añadió una solución 2 M de carbonato de potasio en agua (200 µL) y se desgasificó la mezcla con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,01 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 2 h con agitación. La reacción se repitió en una escala de 407 mg (2 lotes de 203,5 mg), con calentamiento a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 2 h con agitación. Se combinaron las mezclas de reacción y se diluyeron con EtOAc (50 mL), luego se lavaron con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). Se re-extrajeron las fases acuosas combinadas con EtOAc (30 mL), luego se lavó con salmuera (10 mL) la fase orgánica resultante. Se secaron sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas combinadas y se concentraron a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía sobre sílice el residuo en bruto (1,1 g) (eluyendo con 15-50 % de EtOAc en heptano). Se purificó adicionalmente por HPLC preparativa el material resultante en bruto (740 mg) proporcionando el *compuesto del título* (55,7 mg + 69,5 mg, 10,5 % + 12,4 %) como un sólido marrón claro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,63 (d, J29,9 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J 6,5 Hz, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J 1,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J 2,7 Hz, 1H), 5,43 (dd, J 6,3, 2,6 Hz, 1H), 4,14 (q, J 7,1 Hz, 2H), 3,17 (dd, J 18,5, 6,6 Hz, 1H), 3,01 (d, J 18,5 Hz, 1H), 2,59 (dd, J 6,1, 2,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (td, J 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J 6,3 Hz, 3H), 1,26 (t, J 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 17

60 **(1R,5S,6R)-3-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo**

65 Se disolvieron el *Producto intermedio 16* (95 %, 70 mg, 0,13 mmoles) y trietilamina (0,022 mL, 0,16 mmoles) en acetato de etilo (5 mL) y se desgasificó con N₂. Se añadió la mezcla a paladio sobre carbono (10 %, 25 mg,

0,02 mmoles), se desgasificó con N₂ y se dejó con agitación bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite que se lavó con acetato de etilo (250 mL). Se concentró a vacío el filtrado proporcionando el *compuesto del título* (92 mg, 78,1 %) como un sólido marrón amarillento. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,64 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J 7,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,46-5,39 (m, 1H), 4,04 (q, J 7,1 Hz, 2H), 3,73 (tt, J 8,9, 4,1 Hz, 1H), 2,48 (d, J 8,9 Hz, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,63 (d, J 6,3 Hz, 3H), 1,52 (t, J 2,9 Hz, 1H), 1,20 (t, J 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 18

(3R)-N,N,3-Trimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-amina

Se preparó a partir de (1R)-1-feniletanol y DMF por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 13*, proporcionando el *compuesto del título* (490 mg, 27 %) como un aceite marrón anaranjado. CL-EM *m/z* 178,2 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 19

6-Bromo-2-metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

Se preparó a partir del *Producto intermedio 12* y *Producto intermedio 18* por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 3*, proporcionando el *compuesto del título* (155 mg, 31,8 %) como una goma marrón. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) (isómero A): 8,05 (s, 1H), 7,56-7,39 (m, 3H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,06 (d, J 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J 2,4 Hz, 1H), 5,33 (qd, J 6,3, 2,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,57 (d, J 6,4 Hz, 3H); (isómero B): 7,92 (s, 1H), 7,56-7,39 (m, 3H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,95 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J 2,6 Hz, 1H), 5,51 (qd, J 6,2, 2,2 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,4 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 343,1 [M+H]⁺.

PRODUCTOS INTERMEDIOS 20 A 22

Se prepararon los siguientes compuestos por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 16*, por acoplamiento catalítico del *Producto intermedio 14* con un ácido borónico o boronato de pinacol adecuado.

Producto intermedio	Nombre	CL-EM <i>m/z</i> [M+H] ⁺
20	4-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	527,0
21	5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-{2-[(trimetilsilil)oxi]propan-2-il}piridina	471,9
22	4-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	526,1

PRODUCTO INTERMEDIO 23

Ácido [2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]borónico

Se agitó una solución de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1 g, 6,32 mmoles), morfolina (2,19 mL, 25,26 mmoles) y trietilamina (0,9 mL, 6,32 mmoles) en etanol (25 mL) a 20 °C durante 1 h. Se añadió lentamente agua (50 mL) a la mezcla de reacción para formar un precipitado que se recogió por filtración, proporcionando el *compuesto del título* (950 mg, 70 %) como un sólido color crema. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 2H), 8,05 (s, 2H), 3,68 (ddd, J 23,4, 5,7, 3,9 Hz, 8H). CL-EM *m/z* 210 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 24

Ácido {2-[(1R,5S)-8-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]pirimidin-5-il}borónico

Se suspendió ácido (1R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (9,0 g, 35,3 mmoles) en solución de HCl (2,25 M en MeOH) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se concentró a vacío. Al sólido blanco resultante se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (5,58 g, 35,2 mmoles) y se suspendió la mezcla en EtOH (130 mL). Se añadió trietilamina (9,90 mL, 70,5 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 5 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua (30 mL). Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente un tercio del volumen, luego se añadió más agua (100 mL). Se filtró el precipitado sólido blanquecino resultante y se lavó con agua (2 x 30 mL), proporcionando el *compuesto del título* (8,9 g, 86 %) como un polvo blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,59 (2H, s), 8,02 (2H, s), 4,45 (2H, dd, J 13.1, 3.4 Hz), 3,62 (3H, s), 2,98 (2H, d a, J 12,4 Hz), 2,77 (1H, s), 2,59 (2H, s a), 1,66-1,63 (2H, m), 1,38-1,33 (2H, m). CL-EM *m/z* 292 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 25Ácido [2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico

5 Se preparó por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 23*, haciendo reaccionar 1,4-diazepan-5-ona y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico en NMP, proporcionando el *compuesto del título* (296 mg, 20 %) como un sólido color crema. CL-EM *m/z* 237 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 26

10 4-Metil-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

Se preparó por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 23*, usando 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo.

PRODUCTO INTERMEDIO 27(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]metanol

20 Se disolvió 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano (0,15 g, 0,63 mmoles) en THF (3 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (0,28 mL de una solución 2,5 M en ciclohexano, 0,70 mmoles) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carbaldehído (0,15 g, 0,63 mmoles) en THF (3 mL) a la mezcla de reacción a -78 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 4 h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre sílice el residuo en bruto (eluyendo con EtOAc:hexanos, 40-100 %) proporcionando el *compuesto del título* (138 mg, 56 %) como un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,50 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* 9,5, 1,9 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* 4,3 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* 4,6 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,98-3,75 (m, 4H), 1,93 (s, 3H). CL-EM *m/z* 389 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 283-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol

35 Se recogió el *Producto intermedio 27* (0,16 g, 0,42 mmoles) en THF (2 mL), luego se añadió solución 2 M de HCl (2 mL, 4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se filtró el precipitado resultante y se secó proporcionando el *compuesto del título* (111 mg, 76 %) como un sólido color crema, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. CL-EM *m/z* 345 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 296-Yodo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina

45 Se agitó una solución de 5-yodopiridin-2-amina (25 g, 114 mmoles) y 1-cloropropan-2-ona (18,1 mL, 227 mmoles) en etanol (150 mL) a 80 °C durante 16 h. Se añadió 1-cloropropan-2-ona adicional (2,72 mL, 33,9 mmoles) y la agitación a 80 °C continuó durante 16 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se retiró a vacío el disolvente. Se repartió el residuo entre DCM y solución acuosa de NaOH (1 M) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se retiró a vacío el disolvente. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (60-100 % de EtOAc en heptano, seguido por 40-80 % de MeCN en DCM) dando el *compuesto del título* (16,6 g, 56 %) como un sólido marrón claro. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,83 (dd, *J* 1,5, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* 0,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 306-Yodo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carbaldehído

60 Se trató gota a gota una solución del *Producto intermedio 29* (15 g, 58,126 mmoles) en DMF (150 mL) a 0-5 °C con POCl₃ (14,0 mL, 23,0 g, 150 mmoles) durante 15 minutos. Se formó un sólido blanco. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente, luego se calentó a 70 °C durante 6 h, antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y reposar durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua (200 mL) y se trató con solución acuosa de NaOH (300 mL), luego se extrajo la fase acuosa en EtOAc (3 x 300 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se trituró el sólido en bruto resultante con dietil éter dando el *compuesto del título* (11,2 g, 67 %) como un sólido naranja pálido. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 10,01 (s, 1H), 9,63 (d,

1H, *J* 0,6 Hz), 7,87 (dd, 1H, *J* 9,2, 1,6 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* 9,2 Hz), 2,64 (s, 3H). CL-EM *m/z* 286,8 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 31

5 1-(2-[(Hidroxi)(6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]fenil)etanol

Se añadió n-butil-litio (6,9 mL, 2,5 M en hexanos) en dos porciones (3,45 mL gota a gota, luego 3,45 mL de una vez) a una solución de 1-feniletanol (1,22 g, 10,0 mmoles) y TMEDA (2,60 mL, 17,2 mmoles) en n-pentano (40 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante hasta 40 °C y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con n-pentano (40 mL) y se enfrió hasta -78 °C, luego se añadió el *Producto intermedio 30* (2,0 g, 7,0 mmoles) como un sólido en porciones pequeñas. Se agitó la mezcla durante 15 minutos a -78 °C, luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 5 h, se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo cuatro veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida el aceite amarillo resultante (10 % de MeOH en DCM). Se concentraron las fracciones de producto, y se co-evaporó una vez el residuo aceitoso con Et₂O, proporcionando el *compuesto del título* (1,30 g, 82 %) como un sólido amarillo claro. CL-EM *m/z* 409 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 32

20 1-(2-[(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(hidroxi)metil]-3-metoxifenil)etanol

Se preparó a partir de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído y 1-(3-metoxifenil)etanol por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 31*, proporcionando el *compuesto del título* (rendimiento de 31 %). CL-EM *m/z* 393,0 [M+H]⁺.

25

PRODUCTO INTERMEDIO 33

2-(2-[(Hidroxi)(6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]fenil)propan-2-ol

30 Se añadió solución de n-butil-litio (2,5 M, 8,8 mL, 22 mmoles) a -78 °C a una solución de alcohol α,α-dimetilbencílico (1,5 g, 11 mmoles) en tolueno anhidro (12 mL). Se agitó la mezcla durante la noche, dejando que la temperatura subiera lentamente. Se enfrió la solución turbia otra vez hasta -78 °C y se añadió gota a gota una solución del *Producto intermedio 30* (2,5 g, 8,74 mmoles) en tolueno (20 mL). Se agitó la mezcla durante 4 h, calentando lentamente hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego se extrajo en EtOAc. Se secó el extracto orgánico (MgSO₄) y se concentró. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo en bruto (EtOAc). Se cristalizó el material resultante en IPA y se filtró, luego se lavó con éter/hexano y se secó, dando el *compuesto del título* (0,44 g, 12 %) como un sólido cristalino rosa claro. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,75 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,13 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). CL-EM *m/z* 423 [M+H]⁺.

40

PRODUCTO INTERMEDIO 34

1-Bromo-2-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxietoximetoxi)etil]benceno

45 A una solución de 1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1,00 g, 3,92 mmoles) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,165 g, 4,13 mmoles). Se agitó la mezcla durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,862 g, 5,88 mmoles, 0,790 mL). Después de 20 minutos, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 3 h, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). Se extrajo la fase acuosa en EtOAc (20 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el material resultante en bruto (eluyendo con hexano hasta 25 % de EtOAc) dando el *compuesto del título* (1,02 g, 76 %) como un aceite transparente. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,63 (m, 2H), 7,40 (td, 1H, *J* 7,6, 1,1 Hz), 7,28 (m, 1H), 5,66 (q, 1H, *J* 6,5 Hz), 4,87 (d, 1H, *J* 6,9 Hz), 4,69 (d, 1H, *J* 6,9 Hz), 3,82 (m, 1H), 3,53 (m, 3H), 3,38 (s, 3H).

55

PRODUCTO INTERMEDIO 35

(6-Yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il){2-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxietoxi-metoxi)etil]fenil}metanol

60 A una solución del *Producto intermedio 34* (0,35 g, 1,0 mmoles) en THF (4 mL) a -78 °C se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M, 0,51 mL, 1,3 mmoles). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de una solución del *Producto intermedio 30* (0,29 g, 1,0 mmoles) en THF (4 mL). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, luego se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h adicionales. Se inactivó la mezcla de reacción por reparto entre EtOAc (30 mL) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). Se separaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), luego se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío. Se purificó por cromatografía sobre sílice el aceite en bruto resultante,

65

eluyendo con hexano a EtOAc, dando el *compuesto del título* (0,052 g, 9,3 %) como un aceite transparente. CL-EM m/z 551,0 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 36

3-Hidroxiisindolin-1-ona

Se preparó según un procedimiento de la bibliografía (Beilstein *J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 192-200). Se disolvió ftalimida (5 g, 33,9 mmoles) en MeOH (85 mL) y THF (175 mL), luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro de sodio (1,3 g, 34 mmoles) durante 10 minutos, luego se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos adicionales. Se inactivó con agua la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc, luego se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por recristalización en EtOH:agua (1:1) proporcionando el *compuesto del título* (2 g, 39 %) como cristales incoloros.

PRODUCTO INTERMEDIO 37

3-Hidroxi-2-metilisoindolin-1-ona

Se preparó según un procedimiento de la bibliografía (Beilstein *J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 192-200). Se disolvió *N*-metilftalimida (5 g, 30,4 mmoles) en MeOH (85 mL) y THF (175 mL), luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (1,15 g, 30 mmoles) en porciones durante 10 minutos, luego se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos adicionales. Se inactivó con agua la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc, luego se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, proporcionando el *compuesto del título* (3,64 g, 73 %) como un sólido blanco.

PRODUCTO INTERMEDIO 38

(3S)-3-Metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol

Se preparó a partir de (1S)-1-feniletanol por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 4*.

PRODUCTO INTERMEDIO 39

6-Bromo-7-fluoro-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo-[1,2-a]piridina

Se puede preparar el *compuesto del título* a partir del *Producto intermedio 1* y *Producto intermedio 38* por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 3*.

PRODUCTO INTERMEDIO 40

3-Hidroxi-3-metilisoindolin-1-ona

Se preparó según el procedimiento descrito en *Synth. Commun.*, 2004, **34**, 853-861.

Se disolvió ftalimida (2 g, 13,5 mmoles) en DCM (140 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilmagnesio (13,5 mL, 40,3 mmoles) durante 5 minutos y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 h adicionales. Se añadió yoduro de metilmagnesio (4,5 mL, 13,5 mmoles) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio la mezcla de reacción, luego se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron durante sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, proporcionando el *compuesto del título* (2,19 g, 99 %) como un sólido blanco.

PRODUCTO INTERMEDIO 41

3-Metilisoindolin-1-ona

Se preparó según el procedimiento descrito en *Synth. Commun.*, 2004, **34**, 853-861.

Se disolvió el *Producto intermedio 40* (1,5 g, 9,2 mmoles) en DCM (100 mL) y se enfrió hasta -15 °C. Se añadió trietilsilano (15 mL, 92 mmoles), seguido por trifluoruro de boro-eterato de dietilo (3,5 mL, 27 mmoles), y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico la mezcla de reacción, luego se extrajo con DCM. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas, se secaron durante sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (20-90 % de EtOAc:hexano) proporcionando el *compuesto del título* (0,67 g, 50 %) como un sólido blanquecino.

PRODUCTO INTERMEDIO 421-Metil-3-oxoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

5 Se suspendió en DCM (60 mL) el *Producto intermedio 41* (0,67 g, 4,5 mmoles). Se añadió trietilamina (0,64 mL, 4,5 mmoles), seguido por dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,0 g, 9,1 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,56 g, 4,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (0-20 % de EtOAc:hexano) proporcionando el *compuesto del título* (1,01 g, 90 %) como un aceite incoloro. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,76-7,54 (m, 3H), 7,54 (t, *J* 7,1 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* 6,5 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* 6,5 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 431-Hidroxi-3-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

15 Se disolvió en THF (10 mL) el *Producto intermedio 42* (0,49 g, 1,8 mmoles) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota hidruro diisobutilaluminio (2,7 mL de una solución 1 M en THF, 2,7 mmoles) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente lentamente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de acetato sódico (10 mL). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, luego se añadió una mezcla de dietil éter y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3:1, 35 mL). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se separaron las fases y se extrajo con dietil éter la fase acuosa. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (0-20 % de EtOAc:hexano) proporcionando el *compuesto del título* (0,26 g, 46 %), mezcla de diastereoisómeros, como un sólido rosa. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,39-7,30 (m, 4H), 6,27-6,00 (m, 2H), 4,90-4,74 (m, 1H), 1,48-1,46 (m, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 441-Metoxi-3-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

30 Se disolvió en MeOH (15 mL) el *Producto intermedio 43* (0,79 g, 2,5 mmoles). Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,06 g, 0,25 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió trietilamina (0,16 mL, 1,1 mmoles) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando el *compuesto del título* (0,67 g, 99 %) como un aceite marrón. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,48-7,33 (m, 4H), 6,13 (s a, 1H), 4,85 (q, *J* 6,2 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,47-1,44 (m, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 45(1*R*,3*R*)-1-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo y (1*S*,3*S*)-1-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

40 Se disolvieron el *Producto intermedio 44* (0,84 g, 3,2 mmoles) y 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (0,28 g, 1,3 mmoles) en acetonitrilo (10 mL). Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (1,33 g, 5,31 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 72 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, luego se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se concentraron las fases orgánicas a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (0-100 % de EtOAc: hexano). La purificación por HPLC preparativa adicional proporcionó el *compuesto del título* (30 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,48-7,38 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,92 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 6,67 (s a, 1H), 5,09 (q, *J* 6,3 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,57-1,53 (m, 3H), 1,29 (s a, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 46(1*S*,3*R*)-1-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo y (1*R*,3*S*)-1-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

55 La purificación por HPLC preparativa del residuo de la reacción descrita para el *Producto intermedio 45* proporcionó el *compuesto del título* (80 mg, 14 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,49-7,22 (m, 5H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,76 (s a, 1H), 5,30-5,14 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,57-1,53 (m, 3H), 0,83 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 477-Fluoro-2-metil-6-[4-(metilsulfonil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina

65 Se preparó a partir del *Producto intermedio 1* y ácido 4-(metilsulfonil)bencenoborónico por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 16* proporcionando el *compuesto del título* (2,0 g, 54 %) como un polvo de color tostado. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,82 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* 9,9 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H),

7,47 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 48

5 4-(5-{2-Metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]-piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

10 Se preparó a partir del Producto *intermedio 14* y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 16* proporcionando el *compuesto del título* (654 mg, 76 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 8,61 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,48 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,97 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* 6,3, 2,6 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* 6,9 Hz, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,61-2,49 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,18 (dd, *J* 8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,65 (d, *J* 6,4 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 49

15 4-(5-{2-Metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]-piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohexano-1-carboxilato de etilo

20 Se preparó a partir del Producto *intermedio 48* por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 17* proporcionando el *compuesto del título* (516 mg, 79 %) como un aceite amarillo. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 8,64 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,47 (d, *J* 6,8 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,96 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* 6,3, 2,6 Hz, 1H), 4,16 (dt, *J* 13,4, 6,9 Hz, 2H), 3,02-2,84 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 3H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,72 (ddd, *J* 13,2, 9,8, 4,2 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 1,27 (td, *J* 7,1, 3,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 50

30 6-Bromo-2-metil-3-[(3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]-pirazina

Se preparó a partir del Producto *intermedio 38* y 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina por un método análogo al usado para preparar el *Producto intermedio 3* proporcionando el *compuesto del título* (100 mg, 21 %) como una goma amarilla. CL-EM *m/z* 344 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 51

35 6-Bromo-2-(metoximetil)imidazo[1,2-*a*]pyrdina-3-carbaldehído

40 A una solución de 6-bromo-2-(metoximetil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4,0 g, 17 mmoles) en DMF (50,0 mL, 645 mmoles) a temperatura ambiente se añadió DMF (50,0 mL, 645 mmoles) gota a gota. Se calentó la mezcla a 70 °C durante 3 h. Se repartió la mezcla de reacción entre hielo/agua (300 mL) y EtOAc (300 mL). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo en EtOAc (50 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando el *compuesto del título* (3,8 g, 85 %) como un sólido blanco. CL-EM *m/z* 269 [M+H]⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 52

45 [6-Bromo-2-(metoximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il][2-(tetrahidropiran-2-iloxi-metil)fenil]metanol

50 Se calentó una mezcla de 2-[(2-bromofenil)metoxi]tetrahidropirano (0,5 g, 1,8 mmoles) y magnesio (0,054 g, 2,2 mmoles) en THF (4 mL) a 75 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se trató con una solución del *Producto intermedio 51* (0,42 g, 1,5608 mmoles) en THF (10 mL). Se repartió la mezcla entre EtOAc (50 mL) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 mL). Se separó la fase orgánica y se re-extrajo la fase acuosa en EtOAc (10 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se secaron y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (0-100 % de EtOAc:hexano) proporcionando el *compuesto del título* (641 mg, 89 %) como un aceite transparente. CL-EM *m/z* 463 [M+H]⁺.

EJEMPLO 1

60 2-{5-[7-Fluoro-2-metil-3-(3*H*-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclopropan]-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol

65 Se disolvieron el *Producto intermedio 3* (160 mg, 0,43 mmoles) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (170 mg, 0,64 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) y se añadió carbonato sódico 2 M en agua (750 μ L). Se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos la mezcla resultante, luego se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,02 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado a 105 °C durante 1 h. Se diluyó con EtOAc

(5 mL) la mezcla de reacción y se lavó con agua (3 mL). Se re-extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 mL), entonces se secaron sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas combinadas y se concentraron a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo en bruto (250 mg), eluyendo con 0-5 % de MeOH en DCM. Se purificó adicionalmente el material resultante en bruto (200 mg) usando HPLC preparativa proporcionando el *compuesto del título* (77,8 mg, 42,2 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,60 (d, J 1,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J 8,2 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,51 (ddd, J 11,6, 7,4, 5,7 Hz, 1H), 1,36 (ddd, J 11,4, 7,5, 5,8 Hz, 1H), 1,17 (ddd, J 11,0, 7,3, 5,9 Hz, 1H), 1,04 (ddd, J 11,0, 7,5, 5,7 Hz, 1H). CL-EM *m/z* 431,1 [M+H]⁺.

10 EJEMPLO 2

2-(5-{3-[(1S,3R)-3-Etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

15 Se aisló del proceso descrito en el *Ejemplo 1*, dando el *compuesto del título* (4 mg, 2,4 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,53 (d, J 1,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,29 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J 2,9 Hz, 1H), 5,22 (dt, J 7,0, 3,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (dq, J 14,9, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 1,81 (dp, J 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,08 (t, J 7,4 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 433,2 [M+H]⁺.

20 EJEMPLO 3

2-(5-{3-[(1S,3S)-3-Etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

25 Se aisló del proceso descrito en el *Ejemplo 1*, dando el *compuesto del título* (11,5 mg, 6,4 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,55 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J 2,6 Hz, 1H), 5,42 (ddd, J 7,1, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,87 (dq, J 14,4, 7,3 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,07 (t, J 7,4 Hz, 3H). CL-EM *m/z* = 433,2 [M+H]⁺.

30 EJEMPLO 4

2-(5-{7-Fluoro-2-metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

35 Se disolvieron el *Producto intermedio 5* (146,3 mg, 0,41 mmoles) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (130 mg, 0,49 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y se añadió carbonato sódico 2 M en agua (0,6 mL). Se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos la mezcla resultante, luego se añadió Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,04 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Se concentró a vacío la mezcla de reacción, luego se diluyó con EtOAc (25 mL), luego se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (15 mL), agua (20 mL) y salmuera (5 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM. Se purificó adicionalmente el material en bruto usando HPLC preparativa proporcionando el *compuesto del título* (56,5 mg, 33,3 %) como una goma marrón. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 8,69 (d, J 15,0 Hz, 2H), 7,85 (dd, J 7,0, 5,0 Hz, 1H), 7,47-7,28 (m, 4H), 7,02 (dd, J 47,7, 7,5 Hz, 1H), 6,92-6,68 (m, 1H), 5,63-5,36 (m, 1H), 2,36 (d, J 43,6 Hz, 3H), 1,58 (dd, J 21,7, 5,3 Hz, 9H). CL-EM *m/z* 419,5 [M+H]⁺.

45 EJEMPLO 5

(1R,5S,6R)-3-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)(biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de potasio

50 Se disolvió el *Producto intermedio 17* (92 mg, 0,19 mmoles) en etanol (3 mL) y se añadió KOH 1 M en agua (0,19 mL). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 24 h. Se añadió KOH 1 M en agua (0,02 mL) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 4 h adicionales. Se concentró a vacío la mezcla y se purificó usando HPLC preparativa proporcionando el *compuesto del título* (20,3 mg (21,6 %) como una goma marrón. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 8,60 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (t, J 7,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J 7,0 Hz, 2H), 7,32 (t, J 7,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J 2,4 Hz, 1H), 5,42 (qd, J 6,1, 2,6 Hz, 1H), 3,10 (ddd, J 18,4, 10,5, 7,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 4H), 1,86 (s, 2H), 1,63 (d, J 6,3 Hz, 3H), 1,53 (t, J 2,9 Hz, 1H). CL-EM *m/z* 468,2 [M+H]⁺.

60 EJEMPLO 6

2-Metil-3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsulfonil)-fenil]imidazo[1,2-a]piridina

65 Se preparó a partir del *Producto intermedio 19* y ácido [4-(metilsulfonil)fenil]borónico por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando el *compuesto del título* (26 mg, 13,8 %) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,94 (d, J 8,2 Hz, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,31 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,65-5,54 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,61 (d, J 6,4 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 419,0

[M+H]⁺.

EJEMPLO 7

5 2-Metil-3-[(1R,3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsulfonyl)-fenil]imidazo[1,2-a]piridina

Se preparó a partir del Producto *intermedio 19* y ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando el *compuesto del título* (33 mg, 17,5 %) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,92 (d, *J* 8,2 Hz, 2H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,29 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,47-5,39 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,65 (d, *J* 6,4 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 419,0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 8

15 2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[2-(piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridina

Se suspendió el *Producto intermedio 20* (230 mg, 0,44 mmoles) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 mL) y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, luego se concentró a sequedad a vacío. Se purificó el material resultante en bruto usando HPLC preparativa proporcionando el *compuesto del título* (26,2 mg, 13,5 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 8,31 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* 7,0 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,94 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* 6,3, 2,7 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 4H), 3,30-3,26 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,63 (d, *J* 6,3 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 427,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9

25 2-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]-piridin-6-il}piridin-2-il)propan-2-ol

Se disolvió el *Producto intermedio 21* (140 mg, 0,3 mmoles) en THF (2 mL). Se añadió TBAF en THF (1M, 0,59 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a vacío. Se recogió en DCM (20 mL) el residuo amarillo oscuro resultante, luego se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) y salmuera (15 mL). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en bruto por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (1:0 a 9:1). Se trituró la goma amarilla resultante con dietil éter proporcionando el *compuesto del título* (43 mg, 36 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,50 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* 6,3, 2,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,58 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 1,45 (s, 7H). CL-EM *m/z* 400,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 10

40 2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[6-(piperazin-1-il)-piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina

Se disolvió el *Producto intermedio 22* (70 mg, 0,13 mmoles) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,33 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se recogió el residuo en DCM (20 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL). Se recogió la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄, luego se retiró a vacío el disolvente. Se trituró la goma amarilla resultante con dietil éter proporcionando el *compuesto del título* (25 mg, 44 %) como un sólido beis. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,08 (d, *J* 2,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,44 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 5,35 (qd, *J* 5,8, 2,2 Hz, 1H), 50 3,48-3,43 (m, 4H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (d, *J* 6,3 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 426,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 11

55 6-Bromo-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

Se disolvieron el *Producto intermedio 12* (0,9 g, 4,26 mmoles) y *Producto intermedio 13* (70 %, 2,5 g, 9,87 mmoles) en MeCN (8 mL) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (4,3 g, 17,11 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 90 minutos a 100 °C bajo irradiación de microondas. Se añadieron el *Producto intermedio 13* (70 %, 1,5 g, 5,92 mmoles) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (2 g, 7,96 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a 100 °C bajo irradiación de microondas. Se añadió el *Producto intermedio 13* (70 %, 1 g, 3,95 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a 100 °C bajo irradiación de microondas. Se combinó la mezcla de reacción con lotes previos. Se concentraron a vacío las mezclas de reacción combinadas. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el aceite marrón oscuro resultante, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en heptanos, proporcionando el *compuesto del título* (5,2 g, 88,8 %) como un aceite marrón oscuro. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 7,84-7,79 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 6H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,02 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* 6,4, 2,5 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* 6,3, 2,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33

(s, 3H), 1,66 (d, J 6,4 Hz, 3H), 1,57 (d, J 6,4 Hz, 3H). CL-EM m/z 345 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 12 a 19

- 5 Se prepararon los siguientes compuestos por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, por acoplamiento catalítico del material de partida apropiado con un ácido borónico o boronato de pinacol adecuado. Si procede, se usó HPLC quiral para separar los isómeros.

Ejemplo	Nombre	Material de partida	m/z
12	2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridina	<i>Producto intermedio 14 y Producto intermedio 23</i>	428,5
13	2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina	<i>Ejemplo 11</i>	419,1
14	Sal de formiato de 2-metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina	<i>Ejemplo 11</i>	419,0
15	2-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol	<i>Ejemplo 11</i>	401,5
16	2-(5-{2-Metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol	<i>Ejemplo 11</i>	401,1
17	2-Metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina	<i>Producto intermedio 19</i>	419,1
18	2-Metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina	<i>Ejemplo 11</i>	419,1
19	(1R,5S)-3-(5-{2-Metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo	<i>Ejemplo 30 y Producto intermedio 24</i>	510

EJEMPLO 20

Ácido (1R,5S)-3-(5-{2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 15 Se disolvió el *Ejemplo 19* (173 mg, 0,34 mmoles) en THF (10 mL) y agua (5 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (55 mg, 1,31 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se distribuyó la mezcla entre agua y acetato de etilo y se separaron las fases. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 3-4 con HCl acuoso 2 M, luego se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se concentraron a vacío, proporcionando el *compuesto del título* (140 mg, 83 %) como un sólido blanquecino, como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,10 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,63-7,39 (m, 4H), 7,30 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J 7,5 Hz, 0,5H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,76 (d, J 2,6 Hz, 0,5H), 5,59-5,56 (m, 0,5H), 5,36-5,33 (m, 0,5H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,01 (d, J 13,0 Hz, 2H), 2,67 (d, J 3,0 Hz, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,28 (s, 1,5H), 2,18 (s, 1,5H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,56 (d, J 6,3 Hz, 1,5H), 1,51 (d, J 6,3 Hz, 1,5H), 1,38-1,36 (m, 2H). CL-EM m/z 497 [M+H]⁺.

EJEMPLO 21

Ácido (1R,5S)-3-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 30 Se purificó el *Ejemplo 20* por HPLC preparativa proporcionando el *compuesto del título* (8 mg, 5 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,62 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,21 (dd, J 9,4, 1,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,17 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 5,43-5,37 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 3,04 (d, J 12,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,60 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,57 (d, J 6,3 Hz, 3H), 1,36 (d, J 7,5 Hz, 2H). CL-EM m/z 497 [M+H]⁺.

EJEMPLO 22

Ácido (1R,5S)-3-(5-{2-metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 40 Se purificó el *Ejemplo 20* por HPLC preparativa proporcionando el *compuesto del título* (13 mg, 8 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,54 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (dd, J 9,6, 0,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,26 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J 2,2 Hz, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,46 (dd, J 13,1, 3,4 Hz, 2H), 3,05 (d, J 12,0 Hz, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,61 (s a, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,52 (d, J 6,3 Hz, 3H), 1,37 (d, J 7,7 Hz, 2H). CL-EM m/z 497 [M+H]⁺.

EJEMPLO 232-(5-{7-Fluoro-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

5 Se preparó a partir del Producto *intermedio 39* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando el *compuesto del título* (62 mg, 89 %) como un sólido blanquecino, como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,79 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* 7,3 Hz, 0,5H), 8,12 (d, *J* 7,5 Hz, 0,5H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,04 (d, *J* 7,4 Hz, 0,5H), 6,94 (d, *J* 7,4 Hz, 0,5H), 6,86 (d, *J* 2,1 Hz, 0,5H), 6,70 (d, *J* 2,4 Hz, 0,5H), 5,49-5,44 (m, 0,5H), 5,28-5,22 (m, 0,5H), 5,07 (s, 0,5H), 5,07 (s, 0,5H), 2,11 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 1,47-1,45 (m, 7,5H), 1,42 (d, *J* 6,4 Hz, 1,5H). CL-EM *m/z* 419 [M+H]⁺.

EJEMPLO 243-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3H-isobenzofuran-1-ona

15 Se disolvieron el *Producto intermedio 28* (39 mg, 0,11 mmoles), *N*-óxido de 4-metilmorfolina (30 mg, 0,26 mmoles) y tamices moleculares de 4 Å en DCM (0,5 mL). Se añadió TPAP (2 mg, 0,01 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró, luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (EtOAc:hexano 50-100 %) proporcionando el *compuesto del título* (5 mg, 13 %) como un sólido blanco. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,76 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* 7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* 9,5, 0,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* 9,5, 1,8 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H). CL-EM *m/z* 343 [M+H]⁺.

EJEMPLO 253-(3,3-Dimetil-1H-isobenzofuran-1-il)-6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

30 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (4 N, 4 mL) a una solución/suspensión del *Producto intermedio 33* (0,44 g, 1,0 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, luego se vertió en una mezcla de hielo y solución acuosa diluida de NaOH y se extrajo una vez usando EtOAc. Se lavó con agua el extracto orgánico, se secó (MgSO₄) y se concentró, luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc-hexano, 3:2, luego 1:1). Se trituró el residuo en dietil éter y se filtró, luego se lavó con dietil éter y se secó, dando el *compuesto del título* (0,256 g, 61 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,00 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,52 (s, 3H). CL-EM *m/z* 405 [M+H]⁺.

EJEMPLO 263-(1,3-Dihidroisobenzofuran-1-il)-6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

40 Se añadió a -78 °C solución de *n*-butil-litio en hexanos (2,5M, 3,5 mL, 8,75 mmoles) a una solución de alcohol bencílico (0,43 mL, 4,2 mmoles) en tolueno anhidro (8 mL) y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78 °C otra vez y se añadió gradualmente una solución del *Producto intermedio 30* (1 g, 3,5 mmoles) en tolueno (8 mL) y se dejó con agitación durante 4 h, permitiendo que la temperatura aumentara lentamente hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/solución acuosa saturada de NH₄Cl, luego se extrajo usando EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc). Se suspendió el residuo en 1,4-dioxano (4 mL) y se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (4 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, luego a 50 °C durante 2 h. Se concentró por evaporación rotatoria la mezcla de reacción, luego se añadió agua en hielo. Se basificó la mezcla usando solución acuosa 1 N de NaOH, luego se extrajo usando EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con salmuera y se secó (MgSO₄), luego se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexano, 3:1). Se cristalizó el residuo en dietil éter y se filtró, luego se lavó con dietil éter y se secó, dando el *compuesto del título* (60 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 7,99 (t, *J* 1,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,01 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). CL-EM *m/z* 377 [M+H]⁺.

EJEMPLO 276-Yodo-2-metil-3-{spiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclopropanol-1-il]imidazo[1,2-a]-piridina

60 Se añadió a -78 °C solución de *n*-butil-litio en hexanos (2,5 M, 4,5 mL, 11,25 mmoles) a una solución de 1-fenilciclopropanol (0,6 g, 4,48 mmoles) en tolueno anhidro (8 mL) y se agitó durante la noche, dejando que aumentara lentamente la temperatura. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78 °C otra vez y se añadió gradualmente una solución del *Producto intermedio 30* (1 g, 3,5 mmoles) en tolueno (8 mL) y se dejó con agitación durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/solución acuosa saturada de NH₄Cl, luego se extrajo usando EtOAc. Se secó el extracto orgánico (MgSO₄) y se concentró. Se disolvió el residuo en bruto en 1,4-dioxano (8 mL) y

se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (6 mL). Se agitó durante la noche la solución, luego a 50 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción por evaporación rotatoria, luego se añadió hielo/solución acuosa saturado de NH₄Cl y se extrajo el residuo usando EtOAc. Se lavó con salmuera el extracto orgánico, se secó y se concentró. Se purificó el residuo en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexano; 2:1, luego 5:2). Se purificó adicionalmente por HPLC el material, dando el *compuesto del título* (3 mg, 0,2 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,16 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,10 (m, 1H). CL-EM *m/z* 403 [M+H]⁺.

EJEMPLO 28

6-Yodo-2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridina

Se disolvió el *Producto intermedio 31* (1,3 g, 2,62 mmoles) en 1,4-dioxano (80 mL) y se añadió agua (4 mL). Se añadió HCl (25 mL, 4 N en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h la mezcla resultante. Se concentró a vacío la mezcla en bruto y se repartió el residuo entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (80 % de EtOAc en heptano) dando el *compuesto del título* (640 mg, 59 %) como un sólido amarillo claro. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆; mezcla 1:1 de diastereómeros) 8,12-8,07 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50-7,26 (m, 10H), 7,06 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 5,55-5,45 (m, 1H), 5,39-5,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* 6,3 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 391,0 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 29 y 30

Se prepararon los siguientes compuestos por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 11*, haciendo reaccionar los materiales de partida apropiados, en presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio en MeCN.

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	<i>m/z</i>
29	6-Yodo-2-metil-3-[(3 <i>R</i>)-3-metil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridina	<i>Producto intermedio 29</i> y <i>Producto intermedio 4</i>	391
30	6-Yodo-2-metil-3-[(3 <i>S</i>)-3-metil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridina	<i>Producto intermedio 29</i> y <i>Producto intermedio 38</i>	391

EJEMPLO 31

6-Yodo-2-metil-3-[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

A una solución del *Producto intermedio 35* (0,052 g, 0,095 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió HCl (4 M acuoso, 1 mL, 4 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió HCl adicional (4 M acuoso, 0,25 mL, 1 mmol) y continuó la agitación durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo la fase orgánica en EtOAc (dos porciones de 10 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), luego se secaron (Na₂CO₃) y se filtraron. Se retiró a vacío el disolvente. Se purificó por HPLC preparativa el aceite marrón en bruto resultante, dando el *compuesto del título* (4 mg, 9 %) como una mezcla de diastereoisómeros. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,13 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H, *J* 18,7, 2,2 Hz), 6,19 (m, 0,39H), 5,92 (m, 0,54H), 2,12 (m, 3H). CL-EM *m/z* 445,6 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 32 y 33

Se prepararon los siguientes compuestos por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, por acoplamiento catalítico del material de partida apropiado con un ácido borónico o boronato de pinacol adecuado. Si procede, se usó HPLC quiral para separar los isómeros.

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	<i>m/z</i>
32	1-{5-[2-Metil-3-(3-metil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-pirimidin-2-il}-1,4-diazepan-5-ona	<i>Ejemplo 28</i> y <i>Producto intermedio 25</i>	455
33	4-Metil-1-{5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-carboxilato de etilo	<i>Ejemplo 28</i> y <i>Producto intermedio 26</i>	512

EJEMPLO 34

Ácido 4-metil-1-{5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-carboxílico

Se disolvió el *Ejemplo 33* (120 mg, 0,235 mmoles) en THF (6 mL) y se añadió solución acuosa de NaOH (6 mL,

1 M). Se diluyó la mezcla con MeOH (6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración a vacío, se recogió el residuo en agua (6 mL) y se acidificó con HCl acuosa (1 M) hasta que los sólidos precipitaron en la solución. Se recogió por filtración el sólido y se secó al aire durante 2 h dando el *compuesto del título* (101 mg, 89 %) como un sólido marrón claro. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6 ; mezcla ~1:1 de diastereómeros) 12,45 (s, 2H), 8,53 (s, 2H), 8,42 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 4H), 7,53-7,42 (m, 4H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,14 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,66-5,54 (m, 1H), 5,42-5,30 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 4H), 3,40-3,23 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 4H), 1,57 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 1,45-1,30 (m, 5H), 1,18 (m, 6H). CL-EM *m/z* 484 [M+H]⁺.

10 **EJEMPLO 35**

6-Bromo-3-(7-metoxi-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

15 Se preparó a partir del Producto *intermedio* 32 por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo* 31, dando el *compuesto del título* (15 mg, 90 %) como un aceite transparente. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,93 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 7,88 (s, 0H), 7,38 (m, 4H), 7,15 (ddd, 2H, *J* 9,4, 5,7, 1,8 Hz), 6,90 (d, 2H, *J* 7,5 Hz), 6,75 (dd, 2H, *J* 8,1, 4,1 Hz), 6,69 (d, 1H, *J* 2,8 Hz), 6,56 (d, 1H, *J* 2,7 Hz), 5,55 (qd, 1H, *J* 6,3, 2,8 Hz), 5,37 (qd, 1H, *J* 6,4, 2,7 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,64 (d, 3H, *J* 6,4 Hz), 1,56 (d, 3H, *J* 6,4 Hz). CL-EM *m/z* 375 [M+H]⁺.

20 **EJEMPLO 36**

Sal de ácido 4-toluenosulfónico de 3-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoindolin-1-ona

25 Se suspendieron el Producto *intermedio* 36 (53 mg, 0,35 mmoles) y Producto *intermedio* 12 (50 mg, 0,24 mmoles) en acetonitrilo (5 mL). Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,24 g, 0,94 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche. Se filtró el precipitado que se formó dejándolo enfriar hasta temperatura ambiente y se secó, proporcionando el *compuesto del título* (60 mg, 49 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,97 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 3H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s a, 3H). CL-EM *m/z* 346 [M+H]⁺.

30 **EJEMPLO 37**

3-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilisoindolin-1-ona

35 Se suspendieron el Producto *intermedio* 37 (460 mg, 2,84 mmoles) y Producto *intermedio* 12 (300 mg, 1,42 mmoles) en acetonitrilo (30 mL). Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (1,42 g, 5,68 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (EtOAc:DCM 0-80 %) proporcionando el *compuesto del título* (344 mg, 68 %) como un sólido blanco, como una mezcla 1:1 de atropisómeros. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,30 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,64-7,50 (m, 6H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* 1,9, 0,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). CL-EM *m/z* 356 [M+H]⁺.

45 **EJEMPLO 38**

3-{6-[2-(1-Hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilisoindolin-1-ona

50 Se preparó a partir del *Ejemplo* 37 y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo* 1, proporcionando el *compuesto del título* (50 mg, 38 %) como un sólido blanquecino, como una mezcla 1:1 de atropisómeros. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,44 (s, 0,5H), 9,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 0,5H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,72-7,56 (m, 3,5H), 7,45-7,35 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* 1,7, 1,0 Hz, 0,5H), 6,68 (s, 0,5H), 6,43 (s, 0,5H), 5,14 (s, 0,5H), 5,10 (s, 0,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,67 (s, 1,5H), 1,60 (s, 1,5H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). CL-EM *m/z* 414 [M+H]⁺.

55 **EJEMPLO 39**

6-Bromo-2-metil-3-[(1*R*,3*R*)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridina y 6-bromo-2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

60 Se disolvió el Producto *intermedio* 45 (20 mg, 0,045 mmoles) en DCM:TFA (1:1, 1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción, proporcionando el *compuesto del título* (20,6 mg, 99 %), sal de trifluoroacetato, como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 10,00 (s a, 1H), 9,29 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,40 (s a, 1H), 7,24 (s a, 1H), 6,78 (s a, 1H), 4,98 (s a, 1H), 1,67 (s a, 3H), 1,57 (d, *J* 6,4 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 344 [M+H]⁺.

65

EJEMPLO 40

6-Bromo-2-metil-3-[(1R,3S)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridina y 6-bromo-2-metil-3-[(1S,3R)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

Se disolvió el *Producto intermedio 46* (20 mg, 0,045 mmoles) en DCM:TFA (1:1, 1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción, proporcionando el *compuesto del título* (19,6 mg, 95 %), sal de trifluoroacetato, como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,85 (s a, 2H), 9,08 (s a, 1H), 7,69-7,62 (m, 4H), 7,54 (s a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,14 (s a, 1H), 1,72 (d, J 6,8 Hz, 6H). CL-EM m/z 344 [M+H]⁺.

EJEMPLO 41

2-(5-{2-Metil-3-[(1R,3R)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol y 2-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metilisoindolin-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Se preparó a partir del *Producto intermedio 45* y éster de pinacol de ácido 2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-borónico por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, seguido por desprotección usando un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 39*, proporcionando el *compuesto del título* (4 mg, 26 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,77 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,41 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J 7,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,07 (d, J 2,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,48 (d, J 6,3 Hz, 3H). CL-EM m/z 400 [M+H]⁺.

EJEMPLO 42

2-(5-{2-Metil-3-[(1R,3S)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol y 2-(5-{2-metil-3-[(1S,3R)-3-metilisoindolin-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Se preparó a partir del *Producto intermedio 46* y éster de pinacol de ácido 2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-borónico por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, seguido por desprotección usando un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 39*, proporcionando el *compuesto del título* (11 mg, 28 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,88 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,21 (td, J 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,40 (d, J 6,5 Hz, 3H). CL-EM m/z 400 [M+H]⁺.

EJEMPLO 43

3-{7-Fluoro-6-[4-(metanosulfonil)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-ona

Se dispuso una solución del *Producto intermedio 47* (1 g, 3,29 mmoles) y 2-formilbenzoato de metilo (0,85 g, 5,18 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) en un recipiente cerrado y se calentó, con agitación, a 80 °C durante 66 h. Se concentró a vacío la mezcla de reacción. Se lavó con DCM el sólido marrón resultante y se secó al aire dando el *compuesto del título* (172 mg, 12 %) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,66 (s, 1H), 8,07 (d, J 8,2 Hz, 2H), 8,01 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J 16,7, 7,6 Hz, 3H), 7,75 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

EJEMPLO 44

Ácido *trans*-4-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohexanocarboxílico

Se disolvió en etanol (10 mL) una mezcla racémica (*trans:cis* 3:7 por CL-EM) de *Producto intermedio 49* (515 mg, 1,04 mmoles) y se desgasificó con N₂. Se añadió una solución de etanolato de sodio en etanol (2 M, 2,59 mL) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 24 h. Se concentró a vacío la mezcla de reacción y se purificó usando HPLC preparativa (Método C) proporcionando el *compuesto del título* (258,8 mg, 51 %) como un sólido marrón claro. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,77 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,45 (dt, J 14,8, 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J 2,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, J 6,3, 2,5 Hz, 1H), 2,73 (t, J 12,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,92 (d, J 12,0 Hz, 4H), 1,80 (t, J 12,0 Hz, 1H), 1,56 (d, J 6,3 Hz, 3H), 1,51 (t, J 11,4 Hz, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H). Método D HPLC-EM: MH⁺ m/z 470,2, TR 1,89 minutos (100 %).

EJEMPLO 45

{6-Bromo-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-metanol

Se disolvieron en acetonitrilo (10 mL) el *Producto intermedio 38* (66,1 mg, 0,44 mmoles) y (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-metanol (100 mg, 0,44 mmoles) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (443 mg, 1,76 mmoles). Se

calentó la mezcla resultante a 80 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla resultante y se evaporó sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna (0-15 % de MeOH en DCM) dio un aceite transparente, que se liofilizó dando el *compuesto del título* (50 mg, 32 %), mezcla 7:3 de diastereómeros, como un sólido blanco.

Diastereómero principal (*trans*): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,80 (dd, 1H, *J* 0,6, 1,9 Hz), 7,57 (dd, 1H, *J* 0,6, 8,8 Hz), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, *J* 9,5, 1,9 Hz), 7,29 (t, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* 7,4 Hz), 6,97 (d, 1H, *J* 2,5 Hz), 5,63 (qd, 1H, *J* 6,3, 2,6 Hz), 5,22 (t, 1H, *J* 5,1 Hz), 4,54 (m, 2H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,3 Hz).

Diastereómero secundario (*cis*): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,78 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, *J* 9,5, 1,9 Hz), 7,30 (t, 1H, *J* 7,3 Hz), 6,92 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, *J* 2,8 Hz), 5,40 (m, 1H), 5,28 (t, 1H, *J* 5,7 Hz), 4,66 (d, 2H, *J* 5,6 Hz), 1,66 (d, 3H, *J* 6,4 Hz).

CL-EM MH⁺ *m/z* 359,60.

EJEMPLO 46

(1R,5S)-3-(5-12-(Hidroximetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo y (1R,5S)-3-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo

Se preparó a partir del *Ejemplo 45* y *Producto intermedio 24* por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando el *compuesto del título* (652 mg, 45 %), mezcla *trans:cis* 2:1 de diastereoisómeros, como un sólido blanco. Diastereómero principal (*trans*): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,36 (s, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,43 (t, 1H, *J* 7,7 Hz), 7,28 (t, 1H, *J* 7,7 Hz), 7,03 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,69 (qd, 1H, *J* 6,3, 2,5 Hz), 5,21 (t, 1H, *J* 5,9 Hz), 4,59 (d, 2H, *J* 5,6 Hz), 4,38 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,02 (d, 2H, *J* 12,4 Hz), 2,78 (s, 1H), 2,61 (d, 2H, *J* 0,5 Hz), 1,67 (m, 2H), 1,51 (d, 3H, *J* 6,3 Hz), 1,38 (m, 2H). CL-EM MH⁺ *m/z* 526,80.

EJEMPLO 47

Ácido (1R,5S)-3-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y ácido (1R,5S)-3-(5-{2-(Hidroximetil)-3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Se preparó a partir del *Ejemplo 46* por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 20* proporcionando el *compuesto del título* (240 mg, 41 %), mezcla *trans:cis* 2:1 de diastereoisómeros, como un sólido blanquecino. Diastereómero principal (*trans*): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 12,18 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, *J* 7,5 Hz), 7,42 (t, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,29 (t, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,05 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,61 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,3 Hz), 1,38 (m, 2H). CL-EM MH⁺ *m/z* 512,80.

EJEMPLOS 48 y 49

2-(5-{2-(Hidroximetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol y 2-(5-12-(hidroximetil)-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Se preparó a partir del *Ejemplo 45* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando los *compuestos del título* (600 mg, 52 %), mezcla *trans:cis* 4:1 de diastereoisómeros, como un sólido blanquecino. Entonces se separaron por HPLC preparativa los diastereoisómeros.

Diastereómero principal (*trans*): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,86 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, *J* 9,3 Hz), 7,68 (dd, 1H, *J* 9,3, 1,5 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* 7,5 Hz), 7,42 (t, 1H, *J* 7,4 Hz), 7,30 (t, 1H, *J* 7,4 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* 7,8 Hz), 5,77 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 1,53 (m, 6H), 1,10 (s, 3H). CL-EM MH⁺ *m/z* 417,80.

Diastereómero secundario (*cis*): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,51 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,00 (d, 1H, *J* 7,5 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* 2,3 Hz), 5,56 (qd, 1H, *J* 6,0, 2,2 Hz), 5,21 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,53 (s, 3H). CL-EM MH⁺ *m/z* 417,80.

EJEMPLO 50

{3-[(1R,3S)-3-Metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol y {3-[(1S,3R)-3-Metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol

Se preparó a partir del *Ejemplo 45* y *Producto intermedio 23* por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando el *compuesto del título* (330 mg, 27 %), mezcla aproximadamente 4:1 de diastereómeros, como un sólido blanco. Diastereómero principal (*trans*): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,43 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H, *J* 9,3, 0,9 Hz), 7,53 (dd, 1H, *J* 9,4, 1,7 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,39 (t, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,28 (t, 1H, *J* 6,7 Hz), 7,03 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 5,18 (t, 1H, *J* 5,8 Hz), 4,59 (d, 2H, *J* 5,6 Hz), 3,70 (m, 8H), 1,51 (d, 3H, *J* 6,3 Hz). CL-EM MH⁺ *m/z* 444,80.

EJEMPLO 51

4-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

5 Se preparó a partir del *Ejemplo 11* y ácido 2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-ilborónico por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando el *compuesto del título* como un sólido blanco. CL-EM MH⁺ m/z 441.

EJEMPLO 52

10

2-(5-{2-Metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

15 Se preparó a partir del Producto *intermedio 50* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol por un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 1*, proporcionando el *compuesto del título* como un sólido blanco. CL-EM MH⁺ m/z 402.

EJEMPLO 53

20

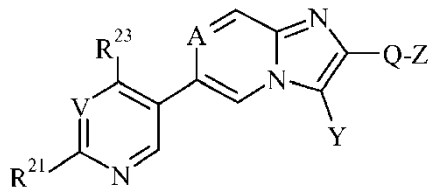
6-Bromo-3-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-(metoximetil)imidazo[1,2-a]piridina

25 A una solución del *Producto intermedio 52* (0,60 g, 1,3 mmoles) en una mezcla de DCM (15 mL) y H₂O (33 mL) se añadió HCl (5 mL, 20 mmoles). Se agitó la mezcla durante 5 días, luego se repartió entre solución acuosa de NaHCO₃ (100 mL) y EtOAc (100 mL). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (20 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice el residuo (0-10 % de hexano:EtOAc) proporcionando el *compuesto del título* (310 mg, 66 %) como un sólido blanco. CL-EM m/z 361 [M+H]⁺.

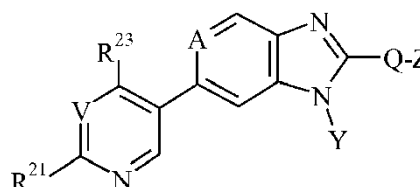
REIVINDICACIONES

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

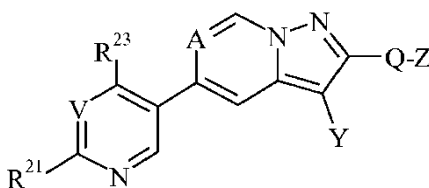
5



(IIB-A)



(IIB-B)

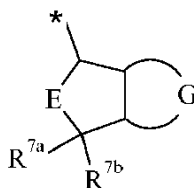


(IIB-C)

10 en donde

A representa C-R² o N;

Y representa un grupo de la fórmula (Ya):



(Ya)

15

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

E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)- o -N(R⁵)-;

20

G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo; o un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

25

el anillo aromático o heteroaromático, en el que el resto G es el residuo, está sin sustituir, o está sustituido, cuando sea posible, por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino y dialquil (C₁₋₆)amino;

30

Q representa -CH₂- o -CH₂O-;

Z representa hidrógeno o metilo;

R² representa hidrógeno o halógeno;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{7a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo; y

R^{7b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

35

R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan carbonilo (C=O); o

R^{7a} y R^{7b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que se unen ambos, representan ciclopropilo;

40

V representa C-R²² o N;

R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heterobicicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxi C₂₋₆-carbonilo;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆;

los grupos cicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

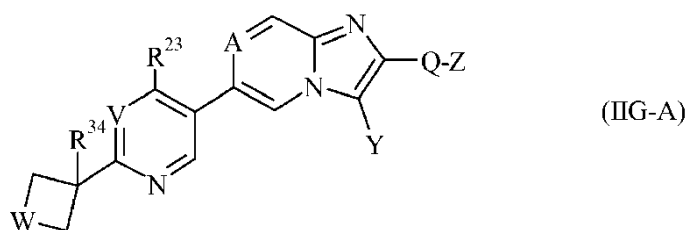
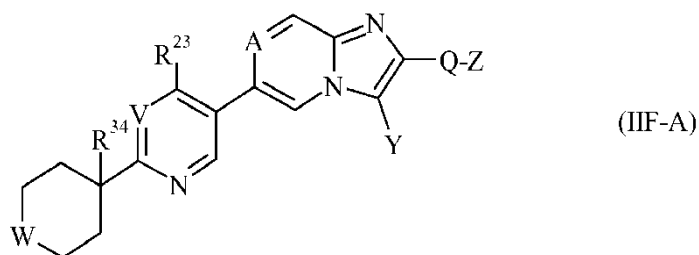
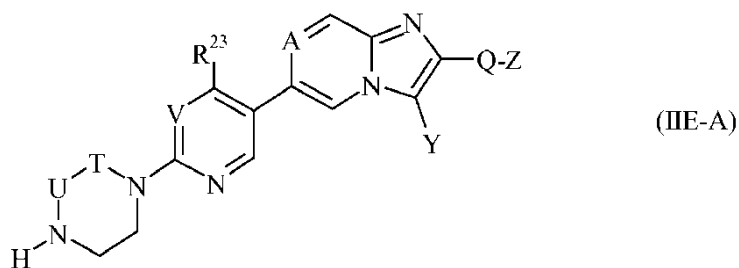
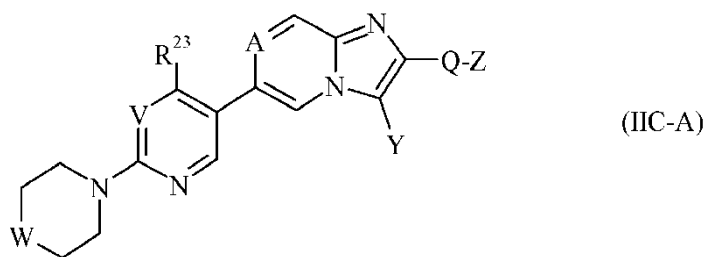
los grupos bicicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo;

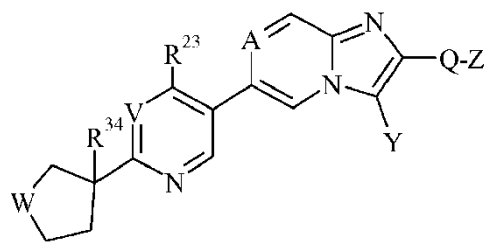
5 los grupos heterocicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydropirranilo, cromanilo, tetrahydrotiopirranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo; y

10 los grupos heterocicloalquilo denominados anteriormente se seleccionan de 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.

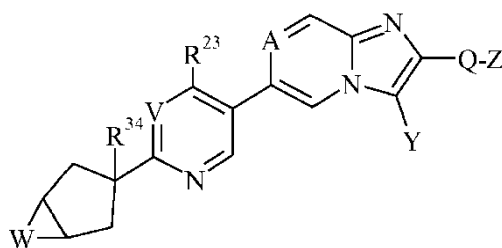
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆).

20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIC-A), (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIK-A), (IIL-A), (IIC-B), (IIE-B), (IIF-B), (IIG-B), (IIH-B), (IIK-B), (IIL-B), (IIC-C), (IIE-C), (IIF-C), (IIG-C), (IIH-C), (IIK-C) o (IIL-C), o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

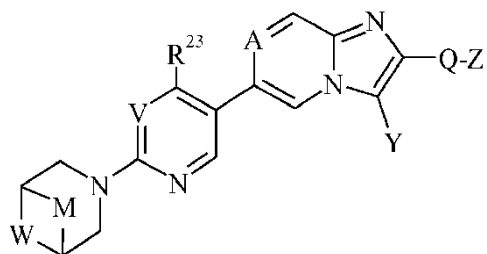




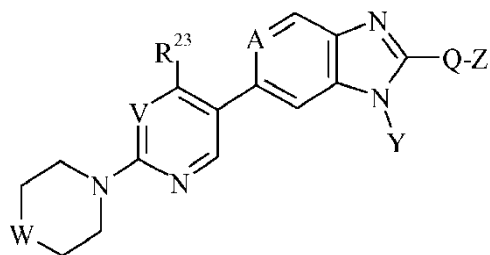
(IIIH-A)



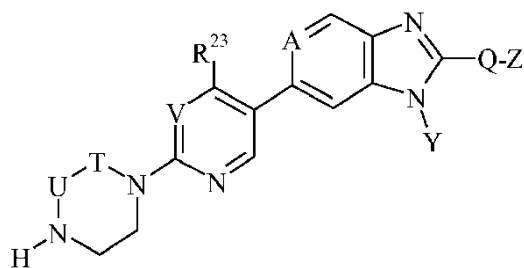
(IIK-A)



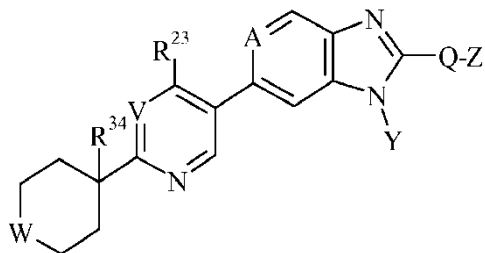
(IIIL-A)



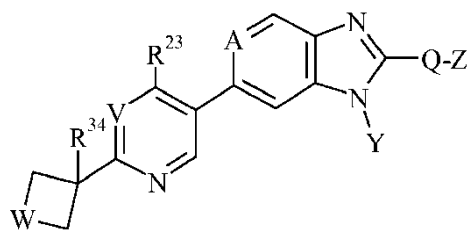
(IIC-B)



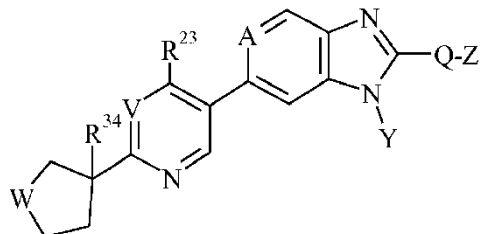
(IIIE-B)



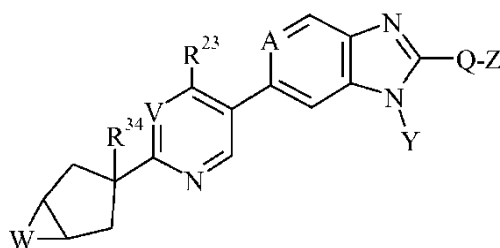
(IIIF-B)



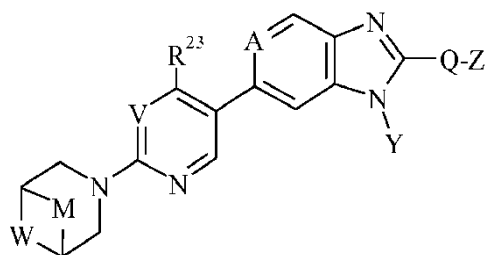
(II G-B)



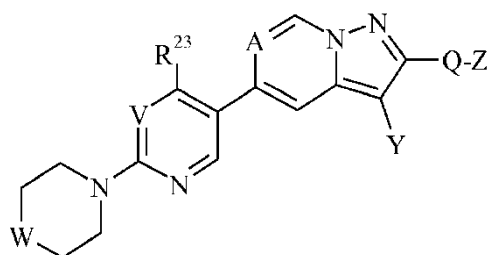
(III H-B)



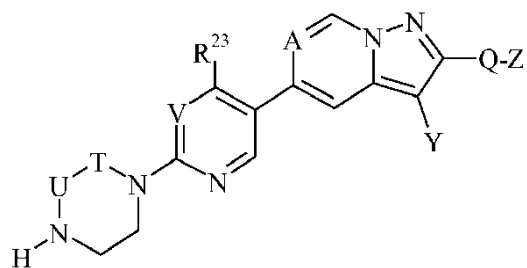
(III K-B)



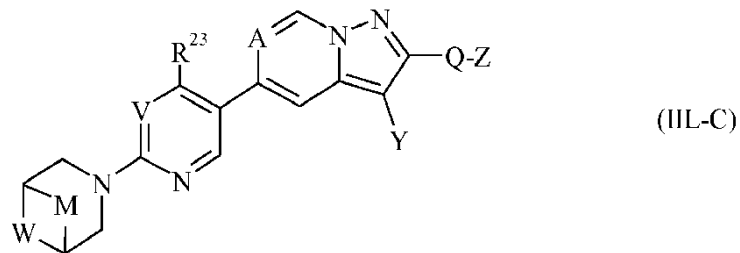
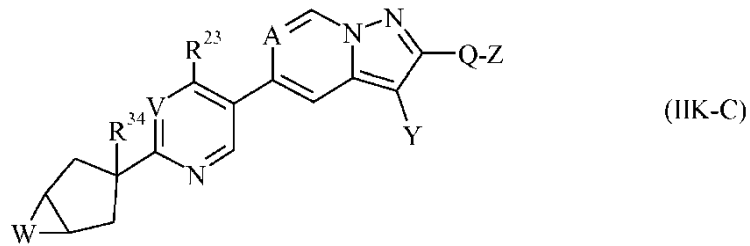
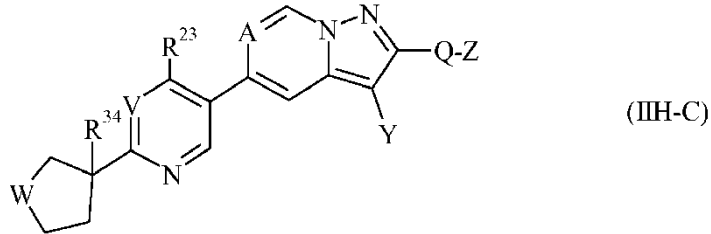
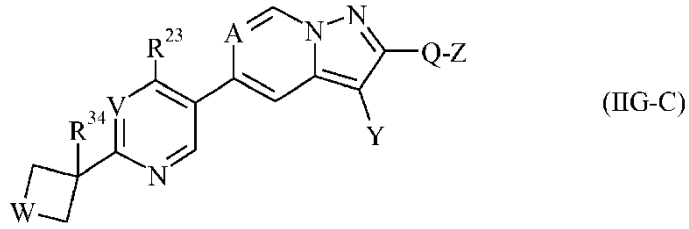
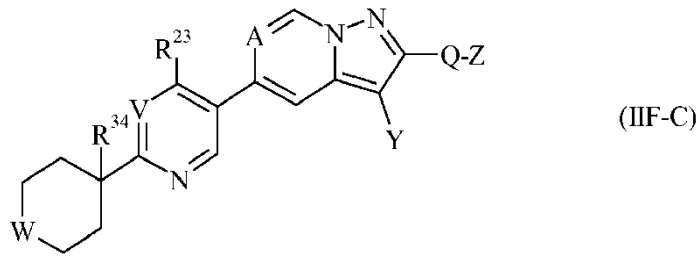
(III L-B)



(III C-C)



(III E-C)

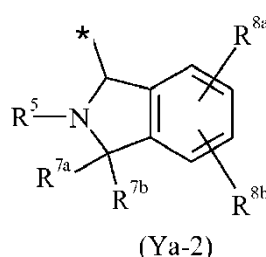
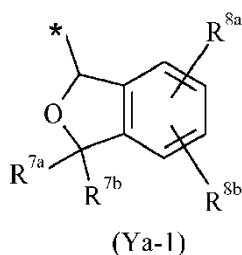


5

10 en donde

- 15 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂;
 U representa C(O);
 W representa O, N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂;
 R³¹ representa hidrógeno;
 R³² representa carboxi o alcoxi C₂₋₆-carbonilo;
 R³³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R³⁴ representa hidrógeno; y
 20 A, Y, Q, Z, V y R²³ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Y representa un grupo de la fórmula (Ya-1) o (Ya-2):



en donde

- 5 el asterisco (*) representa el punto de unión al resto de la molécula;
 R^{8a} y R^{8b} representan independientemente alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino o dialquil (C₁₋₆)amino; y
 R⁵, R^{7a} y R^{7b} son como se definen en la reivindicación 1.

- 10 5. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:
- 2-[5-[7-fluoro-2-metil-3-(3*H*-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclopropan]-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol;
 15 2-(5-{3-[(1*S*,3*R*)-3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 2-(5-{3-[(1*S*,3*S*)-3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 20 2-(5-{7-fluoro-2-metil-3-[(3*R*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 (1*R*,5*S*,6*R*)-3-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de potasio;
 (1*R*,5*S*,6*R*)-3-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de potasio;
 25 2-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}piridin-2-il)propan-2-ol;
 2-Metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[6-(piperazin-1-il)-piridin-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridina;
 2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)-pirimidin-5-il]imidazo[1,2-*a*]piridina;
 2-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 30 2-(5-{2-metil-3-[(1*R*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-metil-3-[(3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo;
 ácido (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-metil-3-[(3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico;
 ácido (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico;
 35 ácido (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-metil-3-[(1*R*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico;
 2-(5-{7-fluoro-2-metil-3-[(3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 40 1-[5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona;
 4-metil-1-[5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo;
 ácido 4-metil-1-[5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico;
 45 3-[6-[2-(1-hidroxil-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-2-metilisoindolin-1-ona;
 2-(5-{2-metil-3-[(1*R*,3*R*)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 2-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 2-(5-{2-metil-3-[(1*R*,3*S*)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 2-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*R*)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
 50 ácido *trans*-4-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohexanocarboxílico;
 (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1*R*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo;
 (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1*S*,3*R*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo;
 55 ácido (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1*R*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico;
 ácido (1*R*,5*S*)-3-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1*S*,3*R*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-

- il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico;
 2-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1*R*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo-[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-
 il)propan-2-ol;
 2-(5-{2-(hidroximetil)-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo-[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-
 5 il)propan-2-ol;
 {3-[(1*R*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-
 il}metanol;
 {3-[(1*S*,3*R*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-
 10 il}metanol;
 4-(5-{2-metil-3-[(1*S*,3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]-piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-
 ona; y
 2-(5-{2-metil-3-[(3*S*)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol.
6. Un compuesto de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) 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.
- 15
7. Un compuesto de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) 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.
- 20
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) 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.
- 25
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8 que comprende además un principio farmacéuticamente activo adicional.