

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 190**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076842**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14808644 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 3080133**

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

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321731

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

18.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALEXANDER, RIKKI PETER;
ALI, MEZHER HUSSEIN;
BROWN, JULIEN ALISTAIR y
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 743 190 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 imidazotiazol como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol condensados, y a su uso en terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados imidazo[2,1-*b*]tiazol sustituidos farmacológicamente activos, y análogos de los mismos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y son, por consiguiente, beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, 10 trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

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

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

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

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

Las solicitudes de patentes internacionales pendientes del cesionario WO 2013/186229 (publicada el 19 de diciembre de 2013), WO 2014/009295 (publicada el 16 de enero de 2014) y WO 2014/009296 (también publicada el 16 de enero de 2014) describen derivados de imidazol condensados que son moduladores de la actividad de TNF α humano. 50

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela o sugiere la clase estructural precisa de derivados de imidazotiazol, y análogos de los mismos, proporcionada por la presente invención.

55 Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben con potencia el enlace de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en la prueba de polarización de fluorescencia descrita en el presente documento. De hecho, cuando se someten a ensayo en esa prueba, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI_{50} de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, típicamente 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 en la materia apreciará que una cifra de CI_{50} menor indica un compuesto más activo). 60

Determinados compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan con potencia la actividad de TNF α en una línea celular indicadora procedente de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta es una línea celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFN β condensado con cinco sitios de enlace a NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración mediante TNF α . Cuando se 65

someten a ensayo en la prueba biológica de HEK-293, también denominada en el presente documento como la prueba de genes indicadores, determinados compuestos de la presente invención presentan un valor de Cl_{50} de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, típicamente 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 (tal como anteriormente, el experto en la materia apreciará que una cifra de Cl_{50} *menor* indica un compuesto *más activo*).

El documento WO2004110990 discute compuestos capaces de inhibir p38 *in vivo* e *in vitro*, y métodos para tratar afecciones asociadas a actividad de p38 o actividades citoquinas.

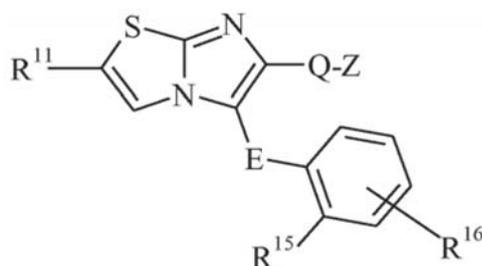
El documento WO0164674 discute derivados útiles de tiazolilo 2,4-disustituídos útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas.

STEVE D. FIDANZE *et al.*, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, (2010), vol. 20, n.º 8, páginas 2452 - 2455 discute el diseño y actividades enzimáticas de una nueva clase de imidazo[2,1-*b*]tiazoles.

JOS SEBASTIN BARRADAS *et al.*, CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 355, (2012), páginas 79 - 86 discute dos series de imidazo[2,1-*b*]tiazoles ssustituídos en C-3 o C-5 con un resto carbohidrato sin proteger.

ROBERTA BUDRIESI *et al.*, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2011), vol. 54, n.º 11, páginas 3885 - 3894 discute 4-Imidazo[2,1-*b*]tiazol-1,4-dihidropiridinas y su actividad frente a fibrosis quística.

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



(IIA)

en donde

E representa -CH₂-;

Q representa -CH₂-;

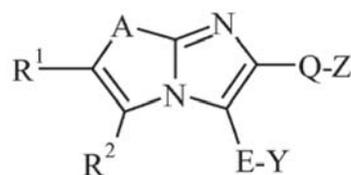
Z representa hidrógeno o metilo;

R¹¹ representa pirazolilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;

R¹⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R¹⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi o amino.

En el presente documento, también se desvela un compuesto de Fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucuronuro del mismo o un cocrystal del mismo:



(I)

en donde

A representa oxígeno, azufre o N-R³;

E representa un enlace covalente; o E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁴)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituida, lineal o ramificada;

Q representa un enlace covalente; o Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -

$N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ o $-N(R^5)S(O)_2-$; o Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido que comprende, opcionalmente, una, dos o tres uniones que contienen heteroátomos seleccionadas, de manera independiente, de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$;

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

Z representa halógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$ o $-Z^1-C(O)-Z^2$, cualquiera de tales

10 restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; Z^1 representa un radical divalente derivado de un arilo, grupo heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo;

Z^2 representa arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo; R^1 y R^2 independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SF_5$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^e$, $-N(SO_2R^e)_2$, $-NHSO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$, $-SO_2NR^bR^c$ o $-SO(NR^b)R^d$; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicioalquilo C_{4-9} , heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilaril (C_{1-6}), heteroarilheterocicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroarilo-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroarilo-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroarilo-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroarilo-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^3 , R^4 y R^5 representan, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

25 R^a representa alquilo C_{1-6} , arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^b y R^c representan, de manera independiente, hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^b y R^c , cuando se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

35 R^e representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (IIA), tal como se ha definido anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

40 Un compuesto de fórmula (IIA) como se definió anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, se puede usar en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función del TNF α .

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIA), tal como se ha definido anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un 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, un trastorno del dolor o nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

50 En los casos en los que se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de Fórmula (IIA) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

55 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (IIA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos para el uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen los principios convencionales que subyacen a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl y C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables

60 adecuadas de los compuestos de uso en esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, en los casos en los que los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo, carboxi, las sales

65 farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales

formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario y sales de meglumina.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de Fórmula (IIA) anteriores. Tales 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 éter de dietilo o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de Fórmula (IIA) se pueden formar con agua, en cuyo caso, estos serán hidratos.

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

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

Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y propilo de cadena lineal o ramificada, grupos butilo y pentilo. 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", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆" se deben interpretar, por consiguiente.

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

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

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

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado y puede comprender análogos condensados con benzo de los mismos. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La expresión "cicloalqueno C₄₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente insaturado. Los grupos cicloalqueno C₄₋₇ adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

La expresión "bicicloalquilo C₄₋₉", tal 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.

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

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

La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno y puede comprender análogos condensados con benzo de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzo-furanilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, tetrahidrotiopiranilo, 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.

La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monoin saturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno y puede comprender análogos condensados con benzo de los mismos.

5 Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, dihidropirano, dihidropirano y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

La expresión "heterobicycloalquilo C₄₋₉", tal como se usa en el presente documento, corresponde a bicycloalquilo C₄₋₉ en el que uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterobicycloalquilo 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, quinuclidinilo, 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.

La expresión "espiroheterocicloalquilo C₄₋₉", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos bicyclicos saturados que contienen de 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en los que los dos anillos están enlazados mediante 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.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, en donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con 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-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

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

Cuando los compuestos de la invención tienen uno o más centros asimétricos, estos pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. En los casos en los que los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir, adicionalmente, como diastereómeros. Se debe entender que la invención se extiende al uso de todos tales enantiómeros y diastereómeros y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La Fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre de otro modo. Además, los compuestos de Fórmula (I) 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 hidroximiina ($\text{N}=\text{COH}$). La Fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre de otro modo.

Debe apreciarse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas posteriormente, puede, de hecho, estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la Fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ¹H, ²H (deuterio) o ³H (tritio), preferentemente ¹H. De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la Fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ¹²C, ¹³C o ¹⁴C, preferentemente ¹²C.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como se ha representado anteriormente, o un N-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucuronuro del mismo o un cocrystal del mismo, en donde

Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- o -N(R⁵)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alqueno C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituido que comprende, opcionalmente, una, dos o tres uniones que contienen heteroátomos seleccionadas, de manera independiente, de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-; Z representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales

grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$ o $-Z^1-C(O)-Z^2$, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y A, E, Y, R¹, R², R⁵, Z¹ y Z² son tal como se han definido anteriormente.

- 5 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), tal como se ha representado anteriormente, o un N-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucuronuro del mismo o un cocristal del mismo, en donde
 R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆),
 10 heterocicloalquenilo C₃₋₇, heterobicioalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilaril (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o
 15 más sustituyentes; y
 A, E, Q, Y, Z y R² son como se definieron anteriormente.

20 Cuando los compuestos de acuerdo con la divulgación comprenden una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, los valores típicos de las mismas incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, tales cadenas están no sustituidas, monosustituidas o disustituidas. Típicamente, tales cadenas están no sustituidas o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están no sustituidas. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, tales cadenas están disustituidas.

25 Ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto según la divulgación incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, carboxi, benciloxicarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

30 Ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto según la divulgación incluyen flúor, ciano, trifluorometilo, hidroxil, metoxi, carboximetoxi, amino, acetilamino, carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

35 Posteriormente se exponen realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (I) desvelados en este documento.

En una primera realización, A representa oxígeno.

40 En una segunda realización, A representa azufre.

En una tercera realización, A representa N-R³.

45 En una primera realización, E representa un enlace covalente, por lo que el número entero Y se une directamente al anillo de imidazol.

50 En una segunda realización, E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁴)-. En un primer aspecto de esa realización, E representa -O-. En un segundo aspecto de esa realización, E representa -S-. En un tercer aspecto de esa realización, E representa -S(O)-. En un cuarto aspecto de esa realización, E representa -S(O)₂-. En un quinto aspecto de esa realización, E representa -N(R⁴)-.

55 En una tercera realización, E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituida, lineal o ramificada. En un primer aspecto de esa realización, E representa un enlace de metileno (-CH₂-) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, E representa un enlace de (metil)metileno opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, E representa un enlace de (etil)metileno opcionalmente sustituido.

En general, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁴)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituida, lineal o ramificada.

60 Típicamente, E representa -N(R⁴)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituida, lineal o ramificada.

65 Adecuadamente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁴)-; o E representa metileno (-CH₂-), (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En general, E representa $-N(R^4)-$; o E representa metileno ($-CH_2-$) o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Acertadamente, E representa $-N(R^4)-$ o metileno opcionalmente sustituido.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el enlace representado mediante E incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , carboxi-alcoxi (C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

10 Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en el enlace representado mediante E incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxí, metoxi, carboximetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

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

15 Los valores típicos de E incluyen $-N(R^4)-$, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(OCH_2CO_2H)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH(NHCOCH_3)-$, $-CH(CO_2H)-$, $-CH(CO_2bencilo)-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)(OH)-$ y $-CH(CH_2CH_3)-$; o E pueden representar un enlace covalente.

20 Los valores adecuados de E incluyen $-N(R^4)-$, $-CH_2-$ y $-CH(OH)-$. En una realización, E representa $-N(R^4)-$. En otra realización, E representa $-CH_2-$. En una realización adicional, E representa $-CH(OH)-$.

En otra realización, E representa $-CH(OCH_3)-$.

25 En otra realización, E representa $-CH(NH_2)-$.

En una realización adicional, E representa $-CH(CH_3)-$. En un aspecto particular de esa realización, el enlace de $-CH(CH_3)-$ representado mediante E está en la configuración estereoquímica (S).

30 En una realización adicional, E representa $-C(CH_3)(OH)-$.

En una primera realización, Q representa un enlace covalente, por lo que el número entero Z se une directamente al anillo de imidazol.

35 En una segunda realización, Q representa $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ o $-N(R^5)S(O)_2-$. 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 $-S(O)(NR^5)-$. En un sexto aspecto de esa realización, Q representa $-N(R^5)-$. En un séptimo aspecto de esa realización, Q representa $-C(O)N(R^5)-$. En un octavo aspecto de esa realización, Q representa $-N(R^5)C(O)-$. En un noveno aspecto de esa realización, Q representa $-S(O)_2N(R^5)-$. En un décimo aspecto de esa realización, Q representa $-N(R^5)S(O)_2-$.

45 En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende opcionalmente una, dos o tres uniones que contienen heteroátomos seleccionadas, de manera independiente, de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. 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 una unión que contiene heteroátomo seleccionada independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende dos uniones que contienen heteroátomo seleccionadas independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende tres uniones que contienen heteroátomo seleccionadas independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende una, dos o tres uniones que contienen heteroátomos seleccionadas, de manera independiente, de $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$ y $-N(R^5)C(O)-$.

60 Típicamente, 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 una o dos uniones que contienen heteroátomo seleccionadas entre $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$ y $-N(R^5)C(O)-$.

65 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en la unión representada mediante Q incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxí, alcoxi C_{1-6} y amino.

Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en la unión representada mediante Q incluyen flúor, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y amino.

5 Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-; o Q representa -CH₂-, -CH(F)-, -CF₂-, -CH(CN)-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)-, -CH(CH₂OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(NH₂)-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OH)CF₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂O-, -CH(CH₃)O-, -C(CH₃)₂O-, -CH(CH₂CH₃)O-, -CH(CF₃)O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)-, -CH₂S(O)₂-, -CH₂N(R⁵)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH(F)-, -CH₂OCF₂-, -CH₂OCH(CH₃)-, -CH(CH₃)OCH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂-, -CH₂S(O)₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R⁵)-, -CH₂N(R⁵)CH₂-, -CH₂N(R⁵)C(O)-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂N(R⁵)C(O)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CF₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂C(O)N(R⁵)- o -CH₂OCH₂CH₂OCH₂-.

10 Acertadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁵)- o -CH₂OCH₂-.

15 Más particularmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-.

Los valores particulares de Q incluyen -CH₂-, -CH(OH)-, -CH₂O-, -CH₂S- y -CH₂OCH₂-. En una primera realización, Q representa -CH₂-. En una segunda realización, Q representa -CH(OH)-. En una tercera realización, Q representa -CH₂O-. En una cuarta realización, Q representa -CH₂S-. En una quinta realización, Q representa -CH₂OCH₂-.

En general, Y representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

En una primera realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

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

En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

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

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

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

50 Acertadamente, Y representa fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Y incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoniloxi (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

60 Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen alquilo C₁₋₆.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinito, metilsulfonilo, metilsulfoniloxi, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metil-sulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo,

morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen metilo.

5 Los valores típicos de Y incluyen benzociclobutenilo, fenilo, fluorofenilo (incluyendo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (incluyendo 2-clorofenilo, 3-clorofenilo y 4-clorofenilo), difluorofenilo (incluyendo 2,6-difluorofenilo), (cloro)(fluoro)fenilo (incluyendo 5-cloro-2-fluorofenilo y 2-cloro-5-fluorofenilo), diclorofenilo (incluyendo 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo), metilfenilo (incluyendo 4-metilfenilo), dimetilfenilo (incluyendo 2,5-dimetilfenilo y 2,6-dimetilfenilo), (trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometil)fenilo], (cloro)(trifluorometil)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(trifluorometil)fenilo], (metil)-(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo], bis(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2,5-bis(trifluorometil)fenilo], metoxifenilo (incluyendo 2-metoxifenilo), (difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)fenilo y 3-(difluorometoxi)fenilo], (difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo y 2-(difluorometoxi)-6-fluorofenilo], (cloro)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo y 6-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo], (ciano)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 6-ciano-2-(difluorometoxi)fenilo], (trifluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometoxi)-fenilo], metilsulfoniloxifenilo, (amino)(cloro)fenilo (incluyendo 5-amino-2-clorofenilo), metiltienilo (incluyendo 3-metiltien-2-ilo), metiltiazolilo (incluyendo 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo), (cloro)(metil)tiazolilo (incluyendo 5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-ilo), dimetiltiazolilo (incluyendo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo) y piridinilo (incluyendo piridin-3-ilo y piridin-4-ilo).

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

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

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

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

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

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

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

35 En una realización, Z representa hidrógeno.

En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

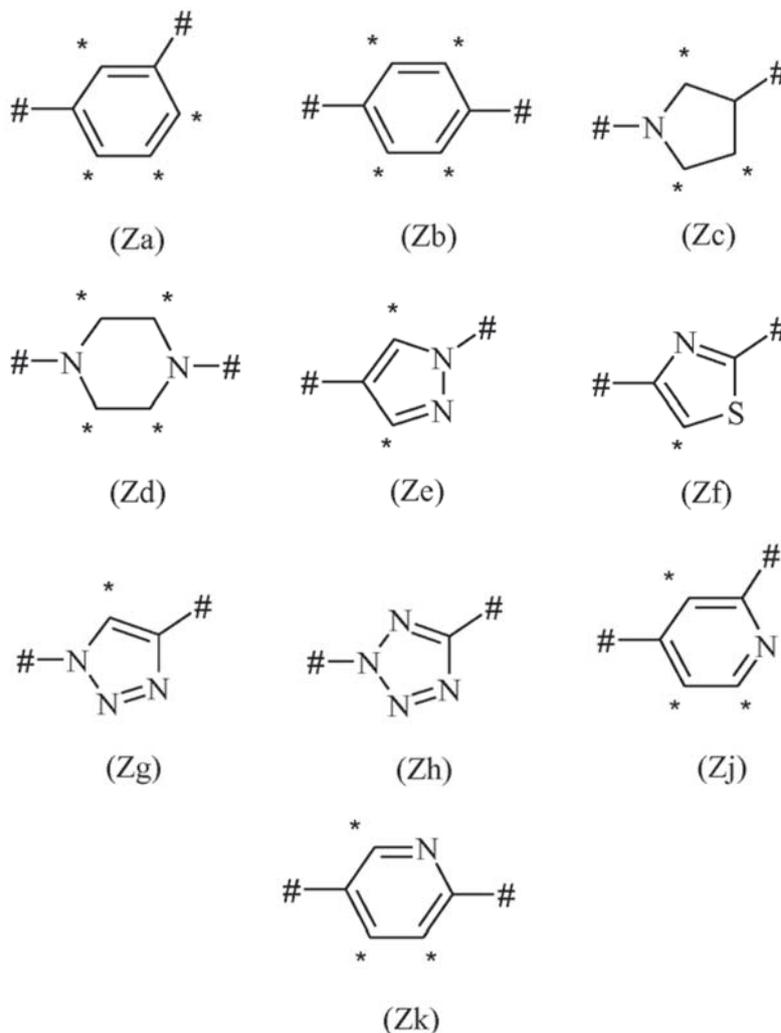
40 En una realización seleccionada, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 En una realización adicional, Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z², resto que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 Típicamente, Z representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; o Z representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-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, benzoimidazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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



5

10 en donde

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

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

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

25 Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilenodioxo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), dialquil (C₁₋₆)aminoalquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

30 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, metilenodioxo, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonil-amino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo,

35

aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

Los valores típicos de Z² incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxo-pirrolidinilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, 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, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxo-ciclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilenodioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilamino-pirrolidinilo, *tert*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoaxazolilo, dimetilisoaxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzoimidazolilo, 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, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolilfenilo, 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, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo y (oxo)oxazolidinilfenilo. En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 4-(metilsulfonil)fenilo. En una cuarta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una quinta realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenilo. En una sexta realización, Z representa (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)fenilo. En una séptima realización, Z 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.

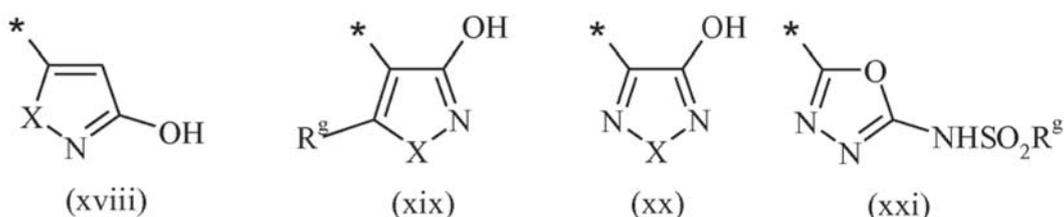
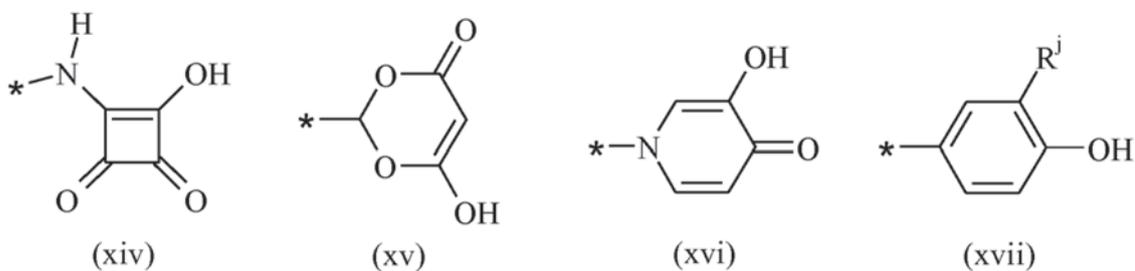
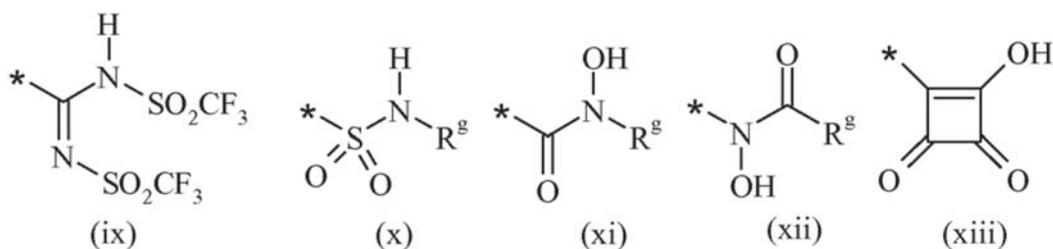
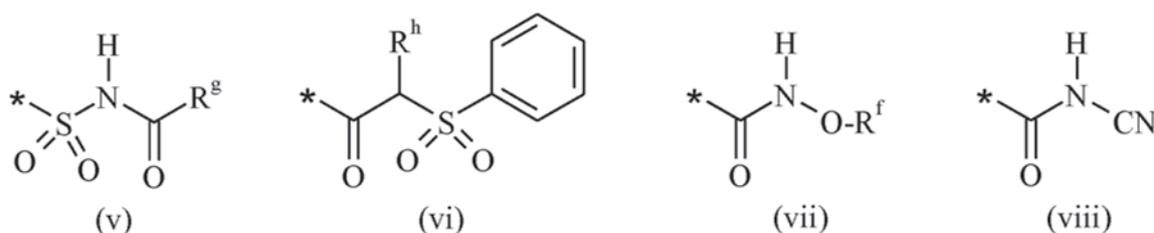
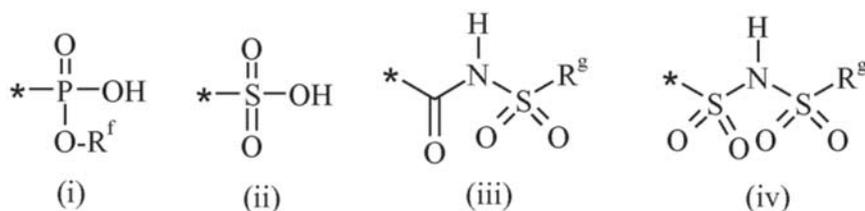
Valores adecuados de Z incluyen hidrógeno y metilo.

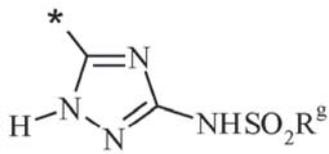
Adecuadamente, R¹ y R² independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenoilheteroaril (C₄₋₇)-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenoil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹ o R² incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, 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, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilenodioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcóxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquil (C₁₋₆)]aminoalquil (C₁₋₆)-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxil)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquenoilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenoilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-

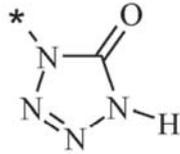
alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilideno C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆)y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

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

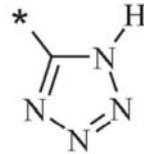




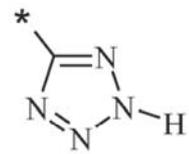
(xxii)



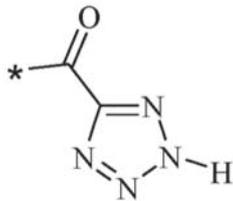
(xxiii)



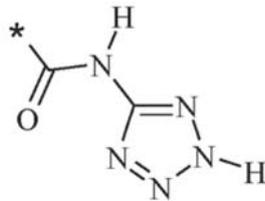
(xxiv)



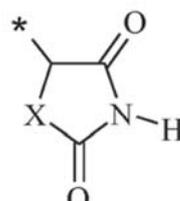
(xxv)



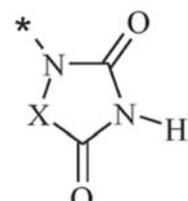
(xxvi)



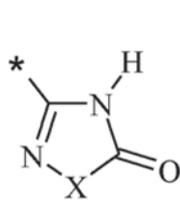
(xxvii)



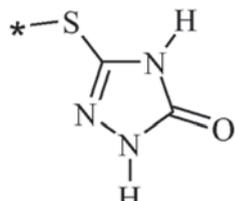
(xxviii)



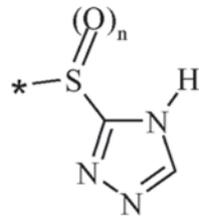
(xxix)



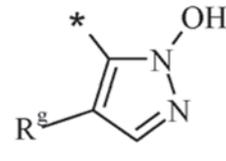
(xxx)



(xxxi)

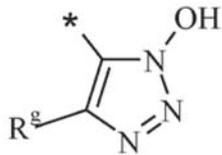


(xxxii)

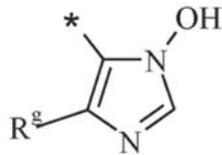


(xxxiii)

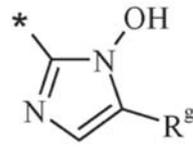
5



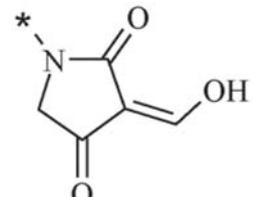
(xxxiv)



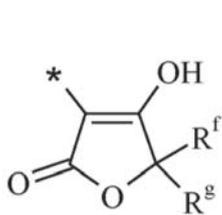
(xxxv)



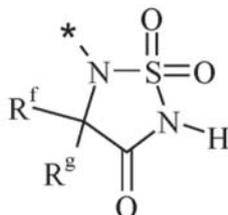
(xxxvi)



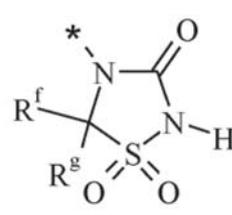
(xxxvii)



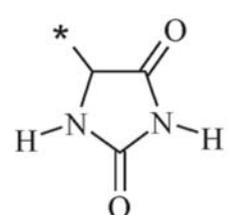
(xxxviii)



(xxxix)

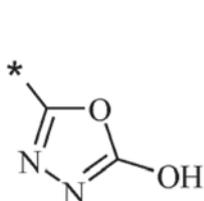


(xl)

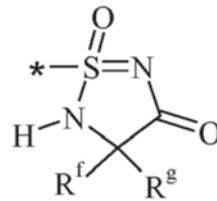


(xli)

10



(xlii)



(xliii)

en donde

15 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 el que R^d es tal como se ha definido anteriormente; y

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

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

30 En otra realización, Ω representa alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, es decir, un resto de Fórmula (iii), tal como se ha representado anteriormente, en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C₁₋₆, es decir, un resto de Fórmula (x), tal como se ha representado anteriormente, en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

35 En una realización adicional, Ω representa alquilcarbonilaminosulfonilo (C₁₋₆), es decir, un resto de Fórmula (v), tal como se ha representado anteriormente, en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹ o R² incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.

40 Ejemplos de sustituyentes particulares en R¹ o R² incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilenodioxo, etilenodioxo, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxi)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxi)(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxi)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxi)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletalilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletalilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ o R² incluyen metilo.

65 Típicamente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroarilheterocicloalquilo (C₃₋₇),

cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquilheteroaril (C₄₋₉)-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenilheteroaril (C₃₋₇)-, heterobicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 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)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 En general, R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilaril (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquilo (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 Más en general, R¹ representa halógeno; o R¹ representa heteroarilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

25 En una segunda realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa bromo.

En una tercera realización, R¹ representa ciano.

30 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.

35 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.

40 En una octava realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

45 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 tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 En una decimoprimerá realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido.

55 En una decimosegunda realización, R¹ representa heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinilo- opcionalmente sustituido.

60 En una decimotercera realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

65 En una decimocuarta realización, R¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

- En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinilo- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinilo- opcionalmente sustituido.
- En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolilo- opcionalmente sustituido.
- En una decimoséptima realización, R¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- En una decimoctava realización, R¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- En una decimonovena realización, R¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- En una vigésima realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilmetilpirimidinilo- opcionalmente sustituido.
- En una vigesimoprimer realización, R¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- Acertadamente, R¹ representa hidrógeno, bromo, ciano 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]hexanil-pirimidinilo, 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, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, 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]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- De manera ilustrativa, R¹ representa bromo; o R¹ representa pirazolilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, 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, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquil-carbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonil C₂₋₆-metilidenilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆)y [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, 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, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo.

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

Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, ciano, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutililo, clorfenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, 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)(hidroxil)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletalipiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxil)(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, etoxicarbonil-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (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, tiomorfolinilpirimidinilo, 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-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo.

45 Valores ilustrativos de R¹ incluyen bromo y metilpirazolilo.

Un valor específico de R¹ es metilpirazolilo.

En una realización particular, R² representa hidrógeno.

50

Adecuadamente, R³ representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

55

Adecuadamente, R⁴ representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

60

Adecuadamente, R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una primera realización, R⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R⁵ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R⁵ representa etilo.

65

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, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

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.

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

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

20 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.

25 En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, 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 no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R^a representa aril-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, idealmente aril-alquilo (C₁₋₆) no sustituido, especialmente bencilo. En una realización adicional, R^a representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R^a representa heteroaril-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, por ejemplo, dioxoisoindolilpropilo.

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

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

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

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

45 De manera ilustrativa, 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, piperidinilo, homopiperidinilo, 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 tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcoxicarbonilo C₂₋₆, dialquilamino (C₁₋₆) y alcoxicarbonilamino C₂₋₆.

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

65 Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfiniletilo, metil-sulfoniletilo, 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.

5 Los valores seleccionados de R^c incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales 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.

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

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^c incluyen alquilcarbonilo C₂₋₆ y alcoxicarbonilo C₂₋₆.

15 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, tetrahidropirano, acetilpiperidinilo y *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo.

20 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.

25 Como alternativa, 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, morfólin-4-ilo, tiomorfólin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfólin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxí, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y aminocarbonilo.

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

40 Los valores específicos del resto -NR^bR^c incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxí)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometil-azetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxíisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxo-isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxípiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfólin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

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

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

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

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

60 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 no sustituido, 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, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa arilo no sustituido, 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, clorotienilo, 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.

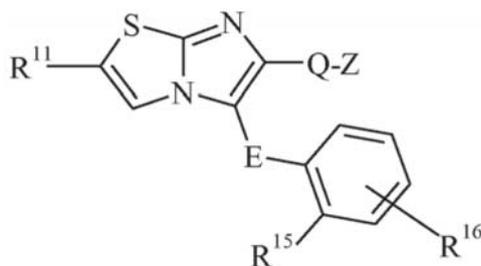
Adecuadamente, R^e representa arilo o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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 no sustituido, 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 no sustituido, 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.

Una subclase de compuestos según la divulgación está representada por los compuestos de fórmula (IIA) y sus *N*-óxidos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, y derivados de glucurónido, y cocrystalos:



(IIA)

en donde

R¹¹ representa halógeno o ciano; o R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroarilheterocicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenilheteroaril (C₃₋₇)-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R¹⁵ y R¹⁶ independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆); y E, Q y Z son como se definieron anteriormente.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquilenodioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[dialquil (C₁₋₆)]aminoalquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxil)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquencilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquencilcarbonil (C₃₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-

alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆),
 5 dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]/[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

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, metileno-dioxi, etilenodioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metilo)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)(metilo)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietilo)-N-(metilo)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metilo)propilamino, N-(dimetilamino)etil-N-(hidroxietilo)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropilo)(hidroxilo)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 (metilo)(N-metilo)sulfoximinilo.

30 En general, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquilheteroaril (C₄₋₉)- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar
 35 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R¹¹ representa halógeno; o R¹¹ representa heteroarilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 Posteriormente se exponen realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IIA) desvelados en este documento.

En una primera realización, R¹¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa bromo.

45 En una segunda realización, R¹¹ representa ciano.

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

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

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

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

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

60 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 tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

65 En una novena realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido. En un segundo

aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido.

En una décima realización, R¹¹ representa heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa piridinilpiperazinilo- opcionalmente sustituido.

5 En una decimoprimer realización, R¹¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazolilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclopropilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclobutilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclopentilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

15 En una decimosegunda realización, R¹¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimotercera realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazapanilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa azetidilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidrofuranylpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa azepanylpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoctavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxazepanylpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazepanylpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiadiazepanylpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilo pirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinil-pirazinil- opcionalmente sustituido.

40 En una decimocuarta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilmetiltienilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfoliniletilpirazolilo- opcionalmente sustituido.

45 En una decimoquinta realización, R¹¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

En una decimosexta realización, R¹¹ representa heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

50 En una decimoséptima realización, R¹¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

En una decimoctava realización, R¹¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilmetilpirimidinilo- opcionalmente sustituido.

55 En una decimonovena realización, R¹¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

Acertadamente, R¹¹ representa bromo o ciano; 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]hexanylpiridinilo, biciclo[3,1,0]hexanylpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanylpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanylpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanylpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranylpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanylpirimidinilo, oxazepanylpirimidinilo, diazepanylpirimidinilo, tiadiazepanylpirimidinilo,

5 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]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R¹¹ representa bromo; o R¹¹ representa pirazolilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, 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), alquilitio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquilo (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquilo (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilo (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquilo (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilideno C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el
20 presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆)y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.

30 Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, 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, etoxicarbonilmetilideno, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo.

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

Los valores seleccionados de R¹¹ incluyen bromo, ciano, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoro-piridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluoroetilpiridinilo, 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,
 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,
 piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-
 10 piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo,
 cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo,
 metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-
 butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo,
 15 oxotiomorfolinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo,
 oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo,
 hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo,
 (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo,
 hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo,
 20 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,
 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, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (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 etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, 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, 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]hexanil-pirimidinilo, 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]octanil-pirimidinilo, carboxi-3-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo-
 [3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-
 55 azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-
 azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, carboxi-2-
 azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo,
 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-
 triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo.

60 Valores ilustrativos de R¹¹ incluyen bromo y metilpirazolilo.

Típicamente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo,
 65 isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino,
 metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo,
 ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinil-carbonilo, piperazinilcarbonilo,

morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

5 Los valores típicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En una primera realización, R¹⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁵ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁵ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metilo.
10 En una cuarta realización, R¹⁵ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁵ representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metoxi. En una sexta realización, R¹⁵ representa difluorometoxi. En una séptima realización, R¹⁵ representa trifluorometoxi.

15 Los valores seleccionados de R¹⁵ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

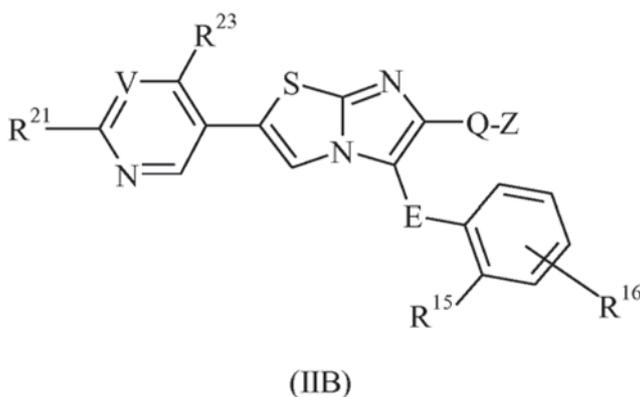
Los valores típicos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

20 En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁶ representa ciano. En una cuarta realización, R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metilo. En una quinta realización, R¹⁶ representa trifluorometilo. En una sexta realización, R¹⁶ representa difluorometoxi. En una séptima realización, R¹⁶ representa amino.

25 Los valores seleccionados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

En una realización particular, R¹⁶ está unido en la posición *para* del anillo de fenilo con respecto al número entero R¹⁵.

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



en donde

35 V representa C-R²² o N;
R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), 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), cicloalquenilo (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquenilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
50 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆; y
E, Q, Z, R¹⁵ y R¹⁶ son tal como se han definido anteriormente.

Posteriormente se exponen realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IIB) desvelados en este documento.

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

Típicamente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquilo (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquilo (C₁₋₆)]-amino, N-[alquilo (C₁₋₆)]-N-[carboxialquilo (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquilo (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆) o alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo cicloalqueno (C₄₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo bicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano y biciclo[2.2.2]octano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo heterocicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetano, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano y tiadiazepano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo heterocicloalqueno (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, 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, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro-[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazaespiro[4,5]decano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R²¹ representa hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, N-[carboxietil]-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R²¹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexeno, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[2.2.2]octano, oxetano, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo-[4,1,0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo-[3,2,1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2,4]heptano o 2-azaespiro-[3,3]heptano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi,

5 trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

10 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, 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, morfoliniletoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilidenilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

20 Típicamente, 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)(hidroxil)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, fluoroacetanilo, hidroxioacetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxil)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidino, tetrazolilazetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxipirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonilpirrolidino, fluorotetrahidropirano, hidroxitetrahidropirano, piperidino, difluoropiperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxil)(nitrometil)piperidino, (hidroxil)-(metil)piperidino, (hidroxil)(trifluorometil)piperidino, (hidroximetil)(metil)-piperidino, metilsulfonilpiperidino, oxopiperidino, (formil)(metil)piperidino, acetilpiperidino, carboxipiperidino, (carboxi)(fluoro)piperidino, (carboxi)(metil)-piperidino, (carboxi)(etil)piperidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidino, (carboxi)-(hidroxil)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxi)-piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonilpiperidino, (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, etoxicarbonilmetilpiperidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidino, acetilaminosulfonilpiperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolilpiperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetilpiperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino, oxopiperazino, acetilpiperazino, carboxipiperazino, *terc*-butoxicarbonilpiperazino, carboximetilpiperazino, carboxietilpiperazino, etoxicarbonilmetilpiperazino, etoxicarboniletilpiperazino, tetrazolilmetilpiperazino, trioxohexahidro[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetilmorfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxodiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxotiadiazepanilo, 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-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, (hidroxil)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro-[2,3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo o (dioxo)(metil)-2,4,8-triazoespiro[4,5]decanilo.

60 En una realización particular, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R²¹ representa hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

En general, R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

65 Adecuadamente, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

Típicamente, R²² representa hidrógeno o metilo.

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.

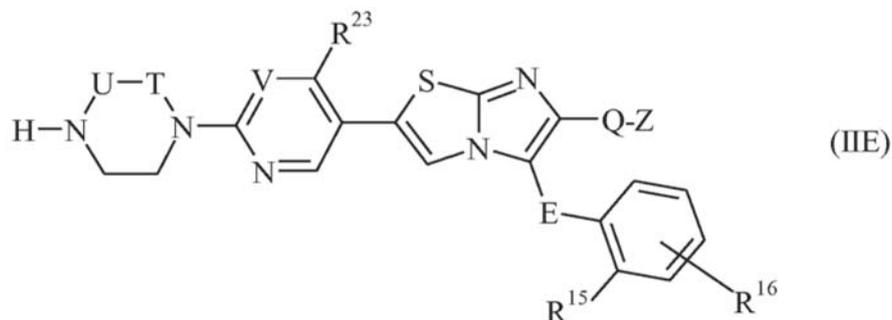
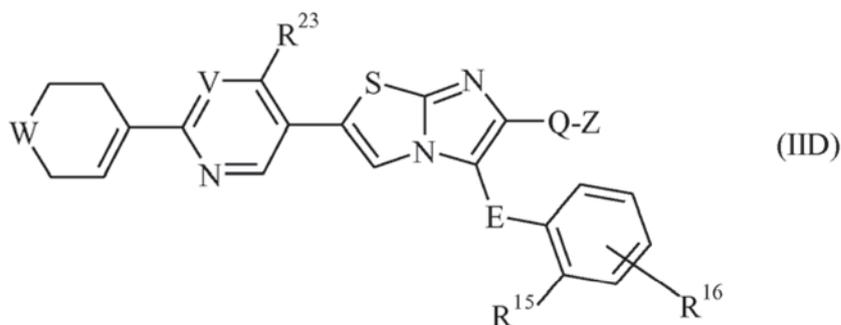
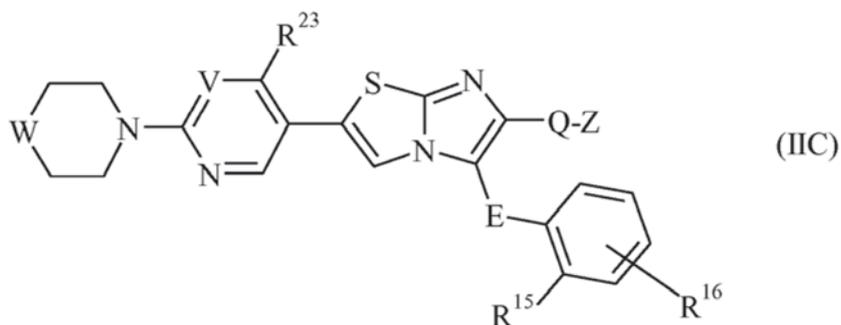
En general, R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

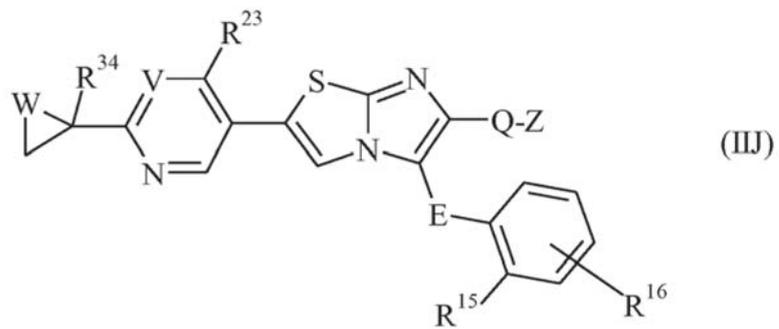
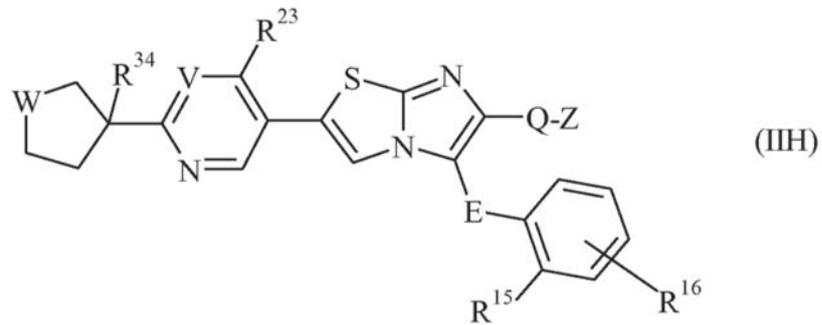
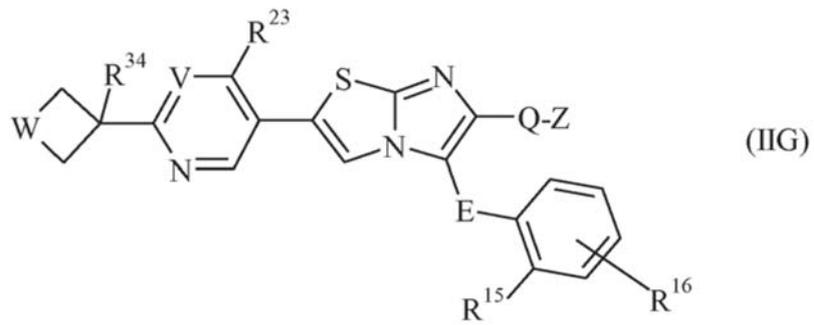
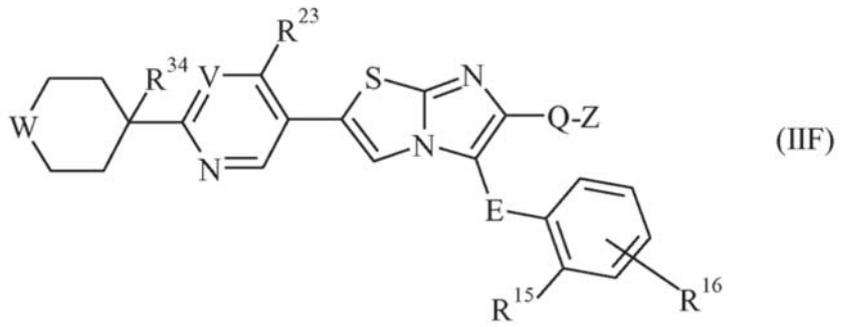
Adecuadamente, R²³ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

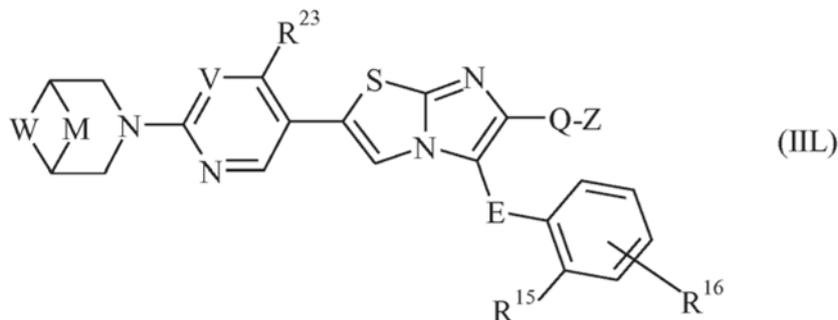
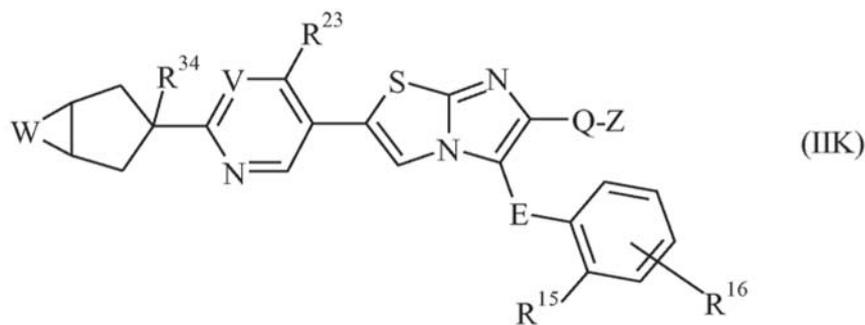
Típicamente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

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.

Algunos subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB) anterior se representan mediante los compuestos de fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIL) y *N*-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y derivados de glucuronuro de los mismos y cocrystalos de los mismos:







5 en donde

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;

U representa C(O) o S(O)₂;

W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁵), N(R³¹) o C(R³²)(R³³);

10 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;

R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);

15 R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω;

20 R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino o carboxi;

25 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆) o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆); y V, E, Q, Z, R⁵, R¹⁵, R¹⁶, R²³ y Ω son tal como se han definido anteriormente.

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

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

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

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

35 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)(NR⁵). En una sexta realización, W representa N(R³¹). En una séptima realización, W representa C(R³²)(R³³).

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

Típicamente, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

45

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

Un valor particular de R³¹ es hidrógeno.

En general, R³² representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω.

Típicamente, R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-sulfonilo, alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.

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

En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

En general, 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.

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 alquiltio C₁₋₆, especialmente metiltio. En una séptima realización, R³⁴ representa alquilsulfinito C₁₋₆, especialmente metilsulfinito. En una octava realización, R³⁴ representa alquilsulfonilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R³⁴ representa amino. En una décima realización, R³⁴ representa alquilamino C₁₋₆, especialmente metilamino. En una decimoprimer realización, R³⁴ representa dialquilamino (C₁₋₆), especialmente dimetilamino. En una decimosegunda realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente acetilaminometilo. En una decimotercera realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilaminometilo.

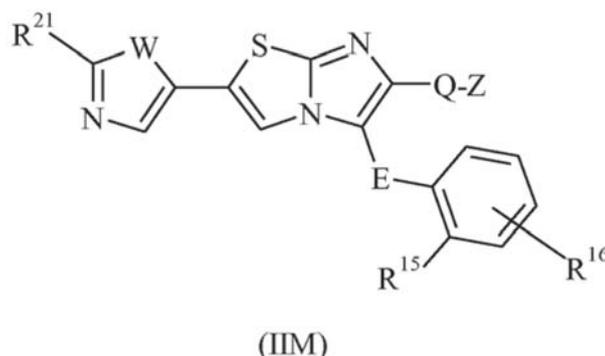
Típicamente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆).

Los valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinito, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

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

Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

Una subclase alternativa de compuestos según la divulgación está representada por los compuestos de fórmula (IIM) y sus N-óxidos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, y derivados de glucurónido, y cocrystalos:



en donde

E, Q, Z, W, R¹⁵, R¹⁶ y R²¹ son tal como se han definido anteriormente.

5

Con referencia específica a la Fórmula (IIM), el número entero W es, adecuadamente, O, S o N-R³¹, especialmente S o N-R³¹.

10

Compuestos específicos según la presente divulgación incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, y cocristales.

15

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

20

Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluyendo formas oligoarticulares y poliarticulares de las mismas), anemia de enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o en adultos), enfermedad de Behçet y enfermedad de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunitarios específicos de órgano incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión de riñón aguda (LRA; incluyendo LRA inducida por cisplatino), nefropatía diabética (ND), uropatía obstructiva (incluyendo uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (incluyendo síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por complejo inmunitario y glomerulonefritis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)), nefritis lúpica (NL), enfermedad de cambio mínimo, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada y reservoritis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos fibrosantes (incluyendo diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria, septicemia, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

35

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

40

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 resultar útiles en el tratamiento y/o la prevención del infarto de miocardio (véase J.J. Wu *et al.*, JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

45

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

50

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), vascularización (incluyendo vascularización corneal 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 con el cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno hematológico (incluyendo leucemia y linfoma) y tumor maligno no hematológico (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser

5 mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de linfocitos T linfoblásticos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia por tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y

10 eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hematológico incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, rectal, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También pueden usarse moduladores de la función de TNF α para aumentar la seguridad del potente efecto anticancerígeno de TNF (véase F.V. Hauwermeiren *et al.*, J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

15

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

20

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

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil

25 celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o estas se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales de

30 tampones, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.

35

Las preparaciones para la administración oral se pueden formular de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

40 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección en embolada o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de

45 dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. Como alternativa, el principio activo se puede encontrar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso.

50

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la invención también pueden formularse como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante o mediante inyección intramuscular.

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

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

Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente

65 en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido,

propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos de uso en la presente invención 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 sorbitán, polisorbato 60, ésteres de cetilo de cera, alcohol de cetearilo, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

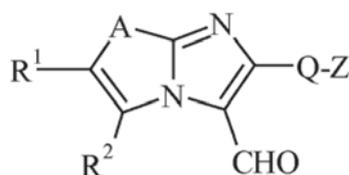
Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica de pH ajustado, con o sin un conservante, tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro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

Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mediante el mezclado del componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilén glicoles.

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 a someter a tratamiento. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1.000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg para la administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

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

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde E representa -CH(OH)- pueden prepararse por un proceso que comprende reaccionar un compuesto de fórmula Y-MgHal con un compuesto de fórmula (III):

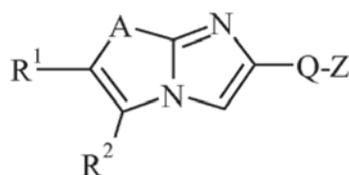


en donde A, Q, Y, Z, R¹ y R² son como se definieron anteriormente, y Hal representa un átomo de halógeno.

El átomo de halógeno Ha es típicamente bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

Los intermedios de fórmula (III) anteriores pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (IV):



en donde A, Q, Z, R¹ y R² son como se definieron anteriormente; con oxiclóruo de fósforo y N,N-dimetilformamida.

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

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (IV) pueden prepararse por métodos

análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

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

Un compuesto de fórmula (I) en la que E representa -CH(OH)- puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que E representa -CH₂- mediante calentamiento con yodo elemental y ácido fosfínico en ácido acético; o mediante el tratamiento con trietilsilano y un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, o un ácido de Lewis, tal como dietil eterato de trifluoruro de boro; o mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) el tratamiento con bromuro de tionilo; y (ii) el tratamiento del producto obtenido de este modo con un catalizador de metal de transición, por ejemplo, hidrato de (2,2'-bipiridina)diclororutenio(II), en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch) y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

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

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

Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede alquilar mediante el tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse por tratamiento con el tosilato 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 de Fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede metilar mediante el tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio.

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

Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde el átomo de nitrógeno se sustituye con alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfonilo, mediante tratamiento con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Un compuesto de fórmula (I) sustituido con amino (-NH₂) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfonilamino C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfonilamino o bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, por ejemplo, bis(metilsulfonil)amino, mediante el tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) sustituido con hidroxilo (-OH) puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con alquilo C₁₋₆-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, mediante el tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, un cloruro de

alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo.

5 Un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Asimismo, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con Oxone® (peroximonosulfato potásico).

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

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

20 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con el ácido aril o heteroaril borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo, pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio o fosfato de potasio.

30 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o resto heterocicloalqueno mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(glicolato de neopentilo)diboro; y (ii) reacción del compuesto así obtenido con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno halo- o tosiloxi-sustituido funcionalizado apropiadamente. La etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de catalizador metálico de transición tal como [1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierrodicloropaladio-diclorometano. La etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de catalizador metálico de transición tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierrodicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio.

40 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto alquínico C₂₋₆ opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con un derivado de alquino adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxibut-3-ino. La reacción se completa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), típicamente en presencia de yoduro de cobre(I) y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.

45 Un compuesto de fórmula (I) en la que 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 el tratamiento con el derivado de imidazol adecuadamente sustituido, típicamente en presencia de acetato de cobre (II), y una base orgánica, tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (TMEDA).

50 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que R¹ representa 2-(metoxicarbonil)-etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) la reacción con acrilato de metilo; y (ii) la hidrogenación catalítica del derivado de alqueno obtenido de este modo, típicamente mediante el tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, en una atmósfera de gas de hidrógeno. La Etapa (i) se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio(N) o bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), y un reactivo tal como tri(orfo-tolil)fosfina.

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

65 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxipiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-5-ilo por tratamiento con clorhidrato de piridina; o

- mediante el calentamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Mediante la utilización de una metodología similar, un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 2-oxopiperidin-5-ilo mediante hidrogenación catalítica, típicamente mediante el tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como óxido de platino(IV).
- Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₆, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.
- Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-(*terc*-butoxicarbonil) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto N-H tratando con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético.
- Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₆, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, como alternativa, se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino seleccionado de hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; o una base orgánica, tal como metóxido de sodio.
- Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un resto carboxi (-CO₂H) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida mediante el tratamiento con la amina adecuada en presencia de un agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.
- Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₃)(OH)- mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CF₃)(OH)- mediante tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₂NO₂)(OH)- mediante tratamiento con nitrometano.
- Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto formilo (-CHO) mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como peryodinano de Dess-Martin. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como perrutenato de tetrapropilamonio.
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, con el compuesto apropiado de 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(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando de aminación tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (XPhos) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como *terc*-butóxido sódico. Como alternativa, 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 de Fórmula (I) que contiene un resto oxo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto etoxicarbonilmetilideno mediante el tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio.
- Un compuesto de Fórmula (IIB) en donde R²¹ representa etenilo se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (IIB) en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, con vinil trifluoroborato de potasio. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.
- Un compuesto de Fórmula (IIB) en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R²¹ representa un resto cicloalqueno C₄₋₇ opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con el ácido cicloalquenoil borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo, pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-

1-ii]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de potasio.

Un compuesto de Fórmula (IIB) en donde R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, con el compuesto apropiado de fórmula R²¹-H [por ejemplo 2-metoxietilamina, *N*-metil-L-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidina-3-carboxilato de metilo, pirrolidin-3-ol, ácido pirrolidina-3-carboxílico, ácido piperidina-2-carboxílico, ácido piperidina-3-carboxílico, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, ácido 2-(piperazin-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolina-2-carboxílico, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano o un azaespiroalcano adecuadamente sustituido], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona o piridina, o una base inorgánica, tal como carbonato de potasio.

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

En los casos en los que los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales. En particular, en los casos en los que se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de Fórmula (I), este se puede producir a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por tanto, por ejemplo, los derivados diastereoméricos, por ejemplo, las sales, se pueden producir mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de Fórmula (I), por ejemplo, un racemato, y un compuesto quiral adecuado, por ejemplo, una base quiral. Después, los diastereómeros se pueden separar mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, mediante cristalización, y el enantiómero se puede recuperar, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de Fórmula (I) se puede separar usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular se puede obtener mediante el uso de un producto intermedio quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular se puede obtener mediante la realización de una biotransformación enzimática específica de enantiómero, por ejemplo, una hidrólisis de éster usando una esterasa, y, después, mediante la purificación de únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster no reaccionado. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también se pueden usar con productos intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

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

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

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben con potencia el enlace de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en la prueba de polarización de fluorescencia descrita a continuación. Además, determinados compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben con potencia la activación de NF- κ B inducida por TNF α en la prueba de genes indicadores descrita más adelante.

Prueba de polarización de fluorescencia

Preparación del Compuesto (A)

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

Preparación del conjugado de fluorescencia

El *Compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). El éster de succinimilo de 5-(6)carboxi-fluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmol) número de catálogo de Invitrogen: C1311) se disolvió en DMSO (1 ml) para dar una solución de color amarillo brillante. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, volviéndose la mezcla de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después del mezclado, una alícuota de 20 μ l

se retiró y diluyó en una mezcla de 80:20 de AcOH:H₂O para un análisis de CL-EM en el sistema de CL-EM 1200RR-6140. El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en los tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con una masa (M+H)⁺ = 860,8 uma, que correspondían a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5- y 6-sustituido. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tuvo una masa de (M+H)⁺ = 502,8 uma, que correspondía al *Compuesto (A)*. No se observó ningún pico para el éster de succinimilo de 5(-6)carboxifluoresceína. Las áreas de pico fueron del 22,0 %, 39,6 % y 31,4 % para las tres señales, lo que indicaba una conversión del 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto de tiempo. Se extrajeron alícuotas de 20 µl adicionales después de varias horas y, a continuación, después de agitar durante una noche, se diluyeron tal como anteriormente y se sometieron a análisis de CL-EM. El porcentaje de conversión se determinó que era del 79,8 % y el 88,6 %, respectivamente, en estos puntos de tiempo. La mezcla se purificó en un sistema de HPLC preparativa dirigido por UV. Las fracciones purificadas agrupadas se liofilizaron para retirar el exceso de disolvente. Después de la liofilización, se recuperó un sólido de color naranja (23,3 mg), equivalente a 0,027 mmol de conjugado de fluorescencia, que correspondía a un rendimiento global del 53 % para la reacción y la purificación por HPLC preparativa.

Inhibición del enlace de conjugados de fluorescencia a TNFα

Los compuestos se sometieron a ensayo a 10 concentraciones partiendo de 25 µM en una concentración de prueba final de DMSO al 5 %, mediante la incubación previa con TNFα durante 60 minutos a temperatura ambiente en Tris 20 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, antes de la adición del conjugado de fluorescencia y una incubación adicional durante 20 horas a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de TNFα y el conjugado de fluorescencia fueron 10 nM y 10 nM, respectivamente, en un volumen de prueba total de 25 µl. 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 sometieron a ensayo en la prueba de polarización de fluorescencia, se halló que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban valores de CI₅₀ de 50 µM o mejores.

Prueba de genes indicadores

Inhibición de la activación de NF-κB inducida por TNFα

La estimulación de células HEK-293 mediante TNFα conduce a la activación de la ruta de NF-κB. La línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNFα se adquirió a través de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una línea celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFNβ condensado con cinco sitios de enlace a NF-κB. La secreción de SEAP mediante estas células se estimula de una manera dependiente de la dos mediante TNFα, con una CE50 de 0,5 ng/ml para TNFα humano. Los compuestos se diluyeron de soluciones de trabajo de 10 mM DMSO (concentración final de ensayo de 0,3 % de DMSO) para generar una curva de dilución seriada 3 veces de 10 puntos (por ejemplo concentración final 30.000 nM a 2 nM). El compuesto diluido se preincubó con TNFα durante 60 minutos antes de añadir a una placa de microvaloración de 384 pocillos e incubar durante 18 h. La concentración final de TNFα en la placa de ensayo fue 0,5 ng/ml. La actividad de SEAP se determinó en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por ejemplo, medio de detección QUANTI-Blue™ o HEK-Blue™ (InvivoGen). Se calculó el porcentaje de inhibiciones para diluciones del compuesto entre un control de DMSO e inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y un valor de CI₅₀ calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se sometieron a ensayo en la prueba de genes indicadores, se halló que determinados compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban valores de CI₅₀ de 50 µM o mejores.

Ejemplos

Cualquier ejemplo que no se encuentre dentro de las reivindicaciones se incluye con fines de referencia.

Abreviaturas

DCM: diclorometano	EtOAc: acetato de etilo
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
THF: tetrahidrofurano	h: hora
TR: tiempo de retención	M: masa
CL-EM: Cromatografía líquida	Espectrometría de masas

Nomenclatura

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

Condiciones analíticas**HPLC analítica**

Columna:	Phenomenex, Gemini C18 (columna de 2,0 mm x 100 mm, 3 µm)
Caudal:	0,5 ml/minuto
Disolvente A:	hidrógeno carbonato de amonio 2 nM en agua
Disolvente B:	acetoniitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
Temperatura de la columna:	50 °C
Longitud de onda de detección UV:	215 nm
Eluyente:	0,00-5,50 minutos, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B; 5,50-5,90 minutos, 100 % de disolvente B.

5 Detección de EM usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

detección UV usando conjunto de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

INTERMEDIO 1

10

2-Bromo-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carbaldehído

Una solución de DMF (0,535 ml, 6,92 mmol) en cloroformo (12 ml) se agitó en un baño de hielo y se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (0,514 ml, 5,53 mmol), seguido de adición gota a gota de solución de 2-bromo-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol (0,6 g, 2,765 mmol) en cloroformo (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h, después se concentró por evaporación rotatoria. Se añadió hielo-agua, después el sólido resultante se filtró, se lavó con agua fría y secó, para dar el *compuesto del título* (0,48 g, 71%) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 2,55 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH+ 351 y 246, RT 2,05 minutos.

INTERMEDIO 2**(2-Bromo-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)(2,5-dimetilfenil)metanol**

Una suspensión de *Intermedio 1* (0,48 g, 1,96 mmol) en THF (5 ml) se agitó en un baño de hielo, después se añadió gota a gota una solución 0,5 M de bromuro de (2,5-dimetilfenil)magnesio en THF (4 ml, 2 mmol) durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó por adición de cloruro amónico acuoso saturado (1 ml) y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se repartió entre DCM y salmuera, después el extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc, 2:1). El material resultante cristalizó en éter, después se filtró, lavó con hexano y secó, para dar el *compuesto del título* (0,52 g, 76%) en forma de un sólido cristalino de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,04 (d, J 4,3 Hz, 1H), 5,94 (d, J 4,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH+ 351 y 353, RT 2,15 minutos.

EJEMPLO 1**2-Bromo-5-[(2,5-dimetilfenil)metil]-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol**

Se añadieron secuencialmente yodo (110 mg, 0,433 mmol) y solución de ácido hipofosforoso (0,15 ml) a una solución de *Intermedio 2* (0,15 g, 0,427 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, disolvió en DCM y lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa de DCM se secó ($MgSO_4$) y concentró. El residuo cristalizó en éter dietílico para dar el *compuesto del título* (0,14 g, 98%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,91 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH+ 335 y 336, RT 2,1 minutos.

EJEMPLO 2**5-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[2,1-b]tiazol**

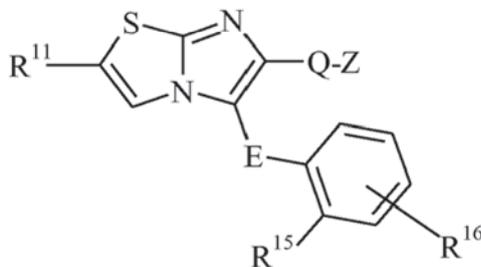
Una mezcla de *Ejemplo 1* (0,14 g, 0,418 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (0,122 g, 0,59 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (40 mg, 0,035 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó y calentó a reflujo. Después de 5 h, se añadieron éster de boronato (50 mg, 0,24 mmol) y catalizador de paladio (20 mg, 0,017 mmol) adicionales, después la mezcla se desgasificó y calentó a reflujo durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y salmuera, después la capa acuosa se extrajo una vez más usando el mismo disolvente. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), concentraron y purificaron por cromatografía en columna (EtOAc-hexano, 2:1, después 3:1). El residuo cristalizó en éter. El material resultante se filtró, lavó con hexano y secó, para dar el *compuesto del título* (47 mg, 33%) en forma

ES 2 743 190 T3

de un sólido de color crema. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (d, J 0,5 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,94 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH^+ 337, RT 2,22 minutos.

REIVINDICACIONES

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



(IIA)

5

en donde

- 10 E representa -CH₂-;
 Q representa -CH₂-;
 Z representa hidrógeno o metilo;
 R¹¹ representa pirazolilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;
 R¹⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y
 15 R¹⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi o amino.

2. 5-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)imidazo-[2,1-*b*]tiazol según la reivindicación 1.

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

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

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

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5 que comprende además un ingrediente farmacéuticamente activo adicional.