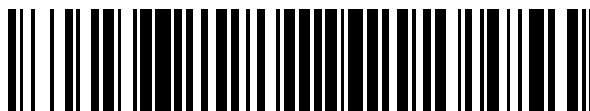


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 236**

51 Int. Cl.:

C07D 215/06 (2006.01)
C07D 237/28 (2006.01)
C07D 237/32 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076877**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086523**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14811828 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3080085**

54 Título: **Derivados heteroaromáticos bicíclicos condensados como moduladores de la actividad del TNF**

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321752
23.05.2014 GB 201409244

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ALEXANDER, RIKKI PETER;
FOULKES, GREGORY;
HUTCHINGS, MARTIN CLIVE;
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;
KROEPLIEN, BORIS;
REUBERSON, JAMES THOMAS;
ROOK, SARAH MARGARET y
ZHU, ZHAONING

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 750 236 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 heteroaromáticos bicíclicos condensados como moduladores de la actividad del TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados heteroaromáticos bicíclicos condensados, y a su uso en terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos heteroaromáticos sustituidos farmacológicamente activos que contienen dos anillos de seis miembros condensados. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y, en consecuencia, son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

20 Varios productos capaces de modular la actividad de TNF α ya están disponibles comercialmente. Todos están aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados actualmente son macromoleculares y actúan inhibiendo la unión del TNF α humano a 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 golimumab (Simponi®), anticuerpos quiméricos, tales como infliximab (Remicade®), y fragmentos Fab' pegilados, tales como certolizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión de receptor de TNF α soluble disponible comercialmente es etanercept (Enbrel®).

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

35 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 oncológicos.

40 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 esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos. En una realización alternativa, ciertos compuestos de esta invención pueden ser útiles para el acoplamiento a un fluoróforo para proporcionar conjugados fluorescentes que pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo, un ensayo de polarización de fluorescencia) para detectar compuestos farmacológicamente activos.

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

55 Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela o sugiere la clase estructural precisa de derivados heteroaromáticos bicíclicos fusionados según lo dispuesto por la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se prueba en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se someten a ensayo en esa prueba, los compuestos de esta invención exhiben un valor CI₅₀ 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 entenderá que una cifra inferior de CI₅₀ representa un compuesto más activo).

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

promotor mínimo IFN β fusionado a cinco sitios de unión 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 someten a ensayo en la prueba biológica de HEK-293, también denominada en el presente documento como la prueba de genes indicadores, ciertos compuestos de esta invención exhiben un valor CI₅₀ 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 (como antes, el experto entenderá que una cifra inferior de CI₅₀ representa un compuesto más activo).

El documento US5869511 discute compuestos de isoxazolina que son inhibidores del TNF. Los compuestos de isoxazolina son útiles en la inhibición de TNF en un mamífero y en el tratamiento o alivio de afecciones o enfermedades inflamatorias.

El documento WO2010099379 discute compuestos de nazolina para el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa JAK, incluyendo enfermedades mediadas por JAK2 quinasa, JAK3 quinasa o TYK2 quinasa.

El documento EP0399818 discute antagonistas e inhibidores de leucotrienos de la biosíntesis de leucotrienos. Estos compuestos son útiles como antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios, y agentes citoprotectores.

El documento WO0138315 analiza 2-arilamino-quinazolininas que son útiles para tratar enfermedades y trastornos proliferativos celulares, tales como enfermedades cardiovasculares, infecciones, cánceres, enfermedades autoinmunitarias, gota, enfermedad renal y enfermedades neurodegenerativas y trastornos tales como enfermedad de Alzheimer.

El documento EP1541558 discute compuestos heterocíclicos que tienen una actividad antiviral, más particularmente, una actividad inhibitoria contra integrasa del VIH.

El documento EP0527534 discute quinolinas y azaquinolinas sustituidas (1,5-naftiridinas) unidas a través de un puente de oximetileno a nuevos derivados de fenilo sustituidos, estos compuestos son útiles como antagonistas de angiotensina II.

El documento EP0567107 discute compuestos de quinolina como agentes antiinflamatorios.

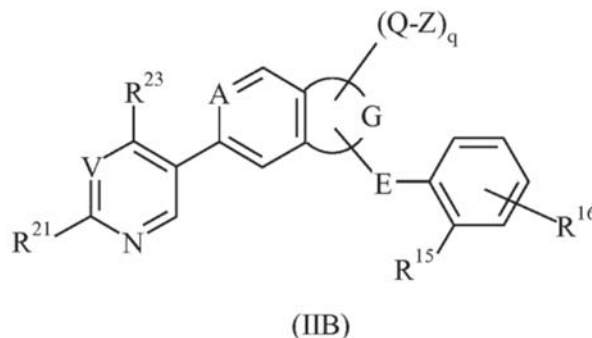
El documento WO0012497 discute compuestos útiles en métodos para inhibir TGF-beta y/o p38-alfa quinasa.

El documento WO9639145 discute el uso de compuestos de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo mono o bicíclicos sustituidos o no sustituidos útiles en métodos para tratamiento selectivo de crecimiento y diferenciación celular caracterizados por actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2).

El documento WO2007022946 discute compuestos como compañeros de unión para receptores 5-HT5 para tratamiento de enfermedades moduladas por actividad del receptor 5-HT5, en particular, para tratar trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos, así como signos, síntomas y disfunciones.

ISHIKAWA F *et al.*, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, (1980), vol. 28, n.º 5, páginas 1357-1364 discute 2-amino-3,4-dihidroquinazolininas sustituidas con arilo o aralquilo y compuestos relacionados que tienen actividad inhibitoria hacia agregación inducida por colágeno y ADP de plaquetas de sangre de rata *in vitro* y *ex vivo*.

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



en donde

q es cero o 1;
A representa C-R² o N;

G representa el residuo de un anillo heteroaromático de seis miembros seleccionado entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

E representa -O-, -CH₂- o -CH(CH₃)-;

Q representa -CH₂-;

5 Z representa hidrógeno o metilo;

V representa C-R²² o N;

R² representa hidrógeno o halógeno;

R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o difluorometoxi;

R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi o amino;

10 R²¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆,

ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino,

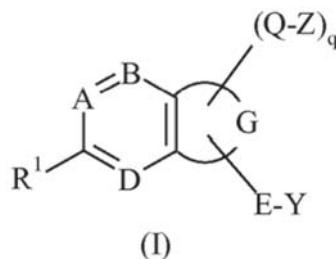
alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆,

15 alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonilo C₂₋₆ alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo C₁₋₆ y [alquil C₁₋₆][N-alquil C₁₋₆]sulfoximinilo;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

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

20 También se desvela en este documento un compuesto de fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo:



en donde

25

q es cero o 1;

A representa C-R² o N;

B representa C-R³ o N;

D representa C-R⁴ o N;

30 G representa el residuo de un anillo heteroaromático de seis miembros seleccionado entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

E representa un enlace covalente; o E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)- o -N(R⁵)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

40 Y representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de 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

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

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

R¹, R², R³ y R⁴ independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NH(SO₂NR^bR^c), -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c o -SO(NR^b)R^e; o alquilo C₁₋₆,

50

alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, heterocicloalqueno C₃₋₇, heterocicloalqueno C₄₋₉, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-arilo-, heteroarilheterocicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, cicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, cicloalqueno C₄₋₇-heteroaril-, bicicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, heterocicloalqueno C₃₋₇-heteroaril-, heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

55

R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

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

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^b y R^c, cuando se toma junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

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

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

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

Un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo puede usarse en el tratamiento y/o prevención de trastornos para los que está indicado un modulador de la función de TNF α .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular, o un trastorno oncológico.

Cuando se indique que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IIB) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIB) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos para el uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen los principios 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 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 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 (IIB) anterior. Tales solvatos puede formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes de éter tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (IIB) pueden formarse con agua, en cuyo caso, estos serán hidratos.

Los cocrystalos 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 cocrystalos farmacéuticos permite realizar 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 cocrystalos, que pueden estar presentes en el cocrystal junto con el ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

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

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, *tert*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Se interpretan correspondientemente expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆".

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

Grupos alquilenos C₂₋₆ adecuados incluyen vinilo y alilo.

Grupos alquínulos C₂₋₆ adecuados incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en este documento, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado, y pueden comprender sus análogos benzocondensados. Grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

La expresión "bicicloalquilo C₄₋₉", como se usa en este documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado. 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.

Grupos arilalquilo C₁₋₆ adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en este documento se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre 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 "heterocicloalquénulo C₃₋₇", como se usa en este documento, se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno y puede comprender análogos condensados con benzo de los mismos. Los grupos heterocicloalquénulo adecuados incluyen tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotiopiranilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

La expresión "heterobicicloalquilo C₄₋₉" como se usa en este documento corresponde a bicicloalquilo C₄₋₉ en donde uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Grupos heterobicicloalquilo típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]-heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo-[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanilo.

La expresión "espiroheterocicloalquilo C₄₋₉", como se usa en este documento, se refiere a sistemas anulares bicíclicos saturados que contienen 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que los dos anillos están unidos mediante un átomo común. Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]-heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo, 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.5]nonanilo, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo.

El término "heteroarilo", 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 grupos cromenilo.

El término "halógeno" como se usa en este documento pretende incluir flúor, cloro, bromo y átomos de 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, pueden existir además 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 muestre lo contrario. Además, los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) o enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) o hidroxiiimina ($\text{N}=\text{COH}$). 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 muestre lo contrario.

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, siendo preferentes los 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 ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferentemente ^1H . Análogamente, 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 ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferentemente ^{12}C .

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

Q representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ o $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$; o 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 independientemente de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ y $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$;

Z representa 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 $-\text{Z}^1-\text{Z}^2$ o $-\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^2$, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y q, A, B, D, G, E, Y, R^1 , R^6 , Z^1 y Z^2 son tal como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se representó anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, en donde

R^1 representa halógeno o ciano; 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, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquil C_{3-7} alquil C_{1-6} aril-, heteroarilheterocicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -heteroaril-, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -heteroaril-, cicloalqueno C_{4-7} -heteroaril bicicloalquil C_{4-9} -heteroaril-, heterocicloalquil C_{3-7} -heteroaril-, heterocicloalquil C_{3-7} alquil C_{1-6} -heteroaril-, heterocicloalqueno C_{3-7} -heteroaril-, heterobicioalquil C_{4-9} -heteroaril- o espiroheterocicloalquil C_{4-9} -heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y c, A, B, D, G, E, Q, Y y Z son como se definieron anteriormente.

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

En una realización, q es zero. En otra realización, q es 1.

En una realización, A representa $\text{C}-\text{R}^2$. En otra realización, A representa N.

En una realización, B representa $\text{C}-\text{R}^3$. En otra realización, B representa N.

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

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

5

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

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

10

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

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

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

15

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

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

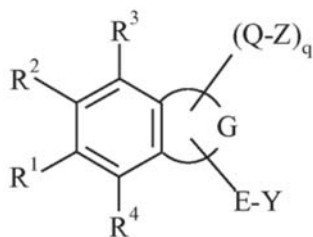
20

Adecuadamente, A representa C-R², y B and D son como se definieron anteriormente; o A representa N, B representa C-R³, y D es como se definió anteriormente.

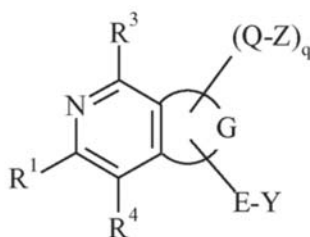
Adecuadamente, A representa C-R², B representa C-R³ y D es como se definió anteriormente; o A representa N, B representa C-R³ y D representa C-R⁴.

25

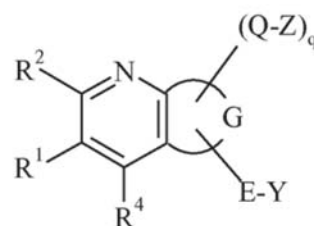
Subclases particulares compuestos según la presente divulgación incluyen los compuestos de fórmula (IA-A), (IA-B), (IA-C), (IA-D), (IA-E), (IA-F) y (IA-G):



(IA-A)

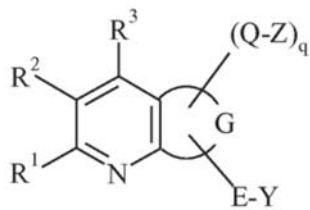


(IA-B)

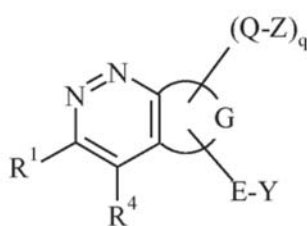


(IA-C)

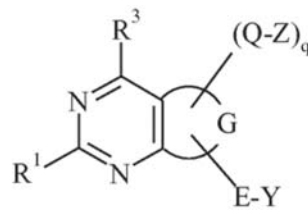
30



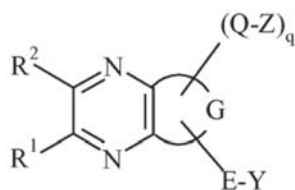
(IA-D)



(IA-E)



(IA-F)



(IA-G)

35 en donde q, G, E, Q, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente.

En los compuestos de fórmula (I), (IA-A), (IA-B), (IA-C), (IA-D), (IA-E), (IA-F) y (IA-G) desvelados anteriormente, el resto G se define como representante del residuo de un anillo heteroaromático de seis miembros como se especificó anteriormente. De esto se ha de entender que la variable G, cuando se toma junto con los dos átomos de carbono del

anillo de seis miembros al que está condensado el anillo que contiene G, representa un anillo heteroaromático de seis miembros como se especificó anteriormente.

5 Adecuadamente, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo heteroaromático de seis miembros seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IA-A), (IA-B), (IA-C), (IA-D), (IA-E), (IA-F) y (IA-G) desvelados en este documento se exponen posteriormente.

10 En una primera realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo de piridina.

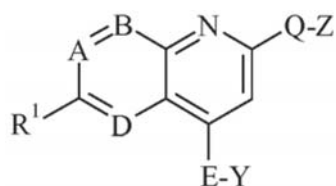
En una segunda realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo de piridazina.

15 En una tercera realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo de pirimidina.

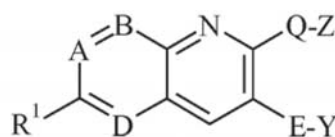
En una cuarta realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo de pirazina.

En una quinta realización, el resto G en los compuestos de la invención representa el residuo de un anillo de triazina.

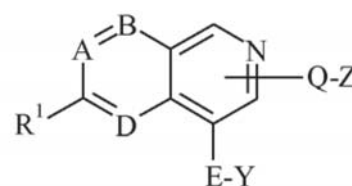
20 Subclases particulares de compuestos de acuerdo con la presente divulgación incluyen los compuestos de fórmula (IB-A), (IB-B), (IB-C), (IB-D), (IB-E), (IB-F), (IB-G), (IB-H), (IB-J) y (IB-L):



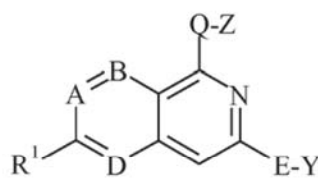
(IB-A)



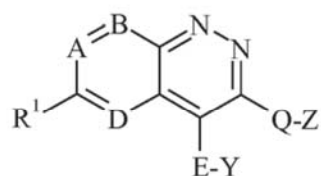
(IB-B)



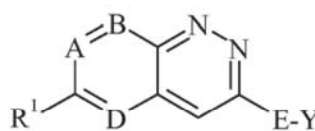
(IB-C)



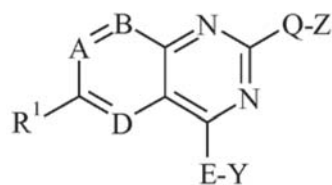
(IB-D)



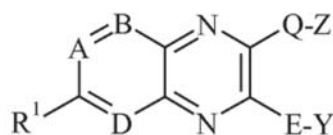
(IB-E)



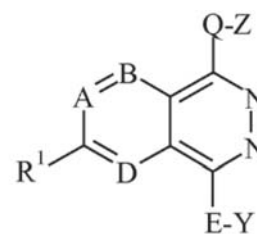
(IB-F)



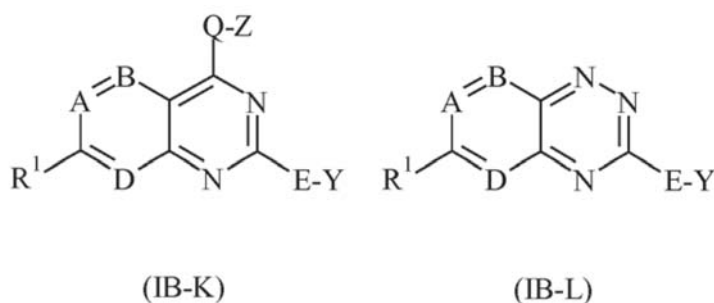
(IB-G)



(IB-H)



(IB-J)



en donde

A, B, D, E, Q, Y, Z y R¹ son como se definieron anteriormente.

5

Subclases adecuadas de compuestos de acuerdo con la presente divulgación incluyen los compuestos de fórmula (IB-B), (IB-C), (IB-E), (IB-G) y (IB-H) como se representaron anteriormente.

10

Cuando los compuestos de acuerdo con la divulgación comprenden una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, sus valores típicos 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.

15

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, carboxialcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, carboxil, benciloxicarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo C₁₋₆.

20

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, metoxil, carboximetoxil, amino, acetilamino, carboxil, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

25

Realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IB-A), (IB-B), (IB-C), (IB-D), (IB-E), (IB-F), (IB-G), (IB-H), (IB-J), (IB-K) y (IB-L) desvelados en este documento se exponen posteriormente.

30

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

En una segunda realización, E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)- o -N(R⁵)-. 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 -S(O)(NR⁵)-. En un sexto aspecto de esa realización, E representa -N(R⁵)-.

35

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

40

Generalmente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁵)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

45

Típicamente, E representa -N(R⁵)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Como alternativa, E representa -O-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

50

Adecuadamente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁵)-; o E representa metileno (-CH₂-), (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55

Generalmente, E representa -N(R⁵)-; o E representa metileno (-CH₂-) o (metil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Como alternativa, E representa -O-; o E representa metileno (-CH₂-) o (metil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 5 Apropriadamente, E representa metileno (-CH₂-) o (metil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en la unión representada por E incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxialcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

Ejemplos específicos de sustituyentes típicos en la unión representada por E incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, carboximetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

Valores típicos de E incluyen -N(R⁵)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₂CO₂H)-, -CH(NH₂)-, -CH(NHCOCH₃)-, -CH(CO₂H)-, -CH(CO₂bencil)-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)(OH)- y -CH(CH₂CH₃)-; o E puede representar un enlace covalente. Además, E puede representar -O-.

Valores ilustrativos de E incluyen -O-, -CH₂- y -CH(CH₃)-.

Valores adecuados de E incluyen -CH₂- y -CH(CH₃)-.

En una realización, E representa -CH₂-.

En otra realización, E representa -CH(CH₃)-. En un aspecto particular de esa realización, la unión -CH(CH₃)- representada por E está en la configuración estereoquímica (S).

En una primera realización, Q representa un enlace covalente, donde el entero Z está unido directamente al anillo de seis miembros.

En una segunda realización, Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- o -N(R⁶)S(O)₂-. 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)(NR⁶)-. En un sexto aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁶)-. En un séptimo aspecto de esa realización, Q representa -C(O)N(R⁶)-. En un octavo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁶)C(O)-. En un noveno aspecto de esa realización, Q representa -S(O)₂N(R⁶)-. En un décimo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁶)S(O)₂-.

En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende opcionalmente una, dos o tres uniones que contienen heteroátomos seleccionadas independientemente de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-. En un primer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende una unión que contiene heteroátomo seleccionada independientemente de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende dos uniones que contienen heteroátomo seleccionada independientemente de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende tres uniones que contienen heteroátomo seleccionada independientemente de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende una, dos o tres uniones que contienen heteroátomos seleccionadas independientemente de -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)- y -N(R⁶)C(O)-.

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

Generalmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en la unión representada por Q incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ 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(R⁶)-; 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(R⁶)-, -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(R⁶)-, -CH₂N(R⁶)CH₂-, -CH₂N(R⁶)C(O)-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂N(R⁶)C(O)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CF₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂C(O)N(R⁶)- o -CH₂OCH₂CH₂OCH₂-.

10 Apropriadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁶)- o -CH₂OCH₂-.

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

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-.

20 Generalmente, 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.

30 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.

35 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.

40 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 Apropriadamente, 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 independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo 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, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfonilo C₁₋₆.

60 Ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y difluorometoxi. Ejemplos adicionales incluyen ciano.

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

65 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo,

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.

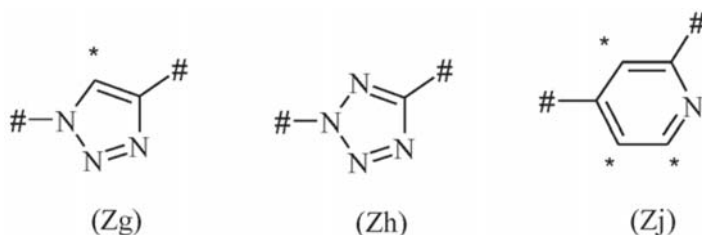
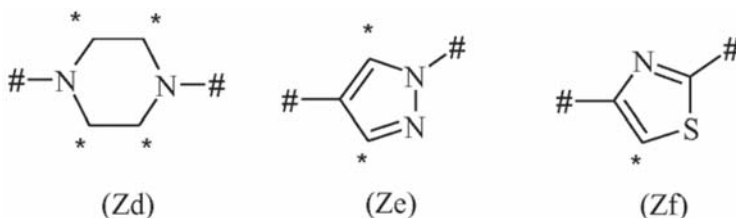
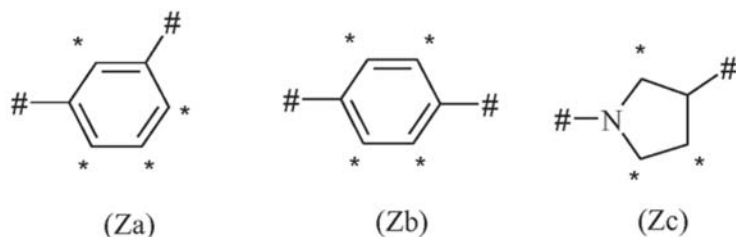
5 Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z², resto que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 Apropiadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

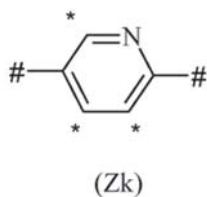
15 Típicamente, Z representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; o Z representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, tiazolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo, 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.

20 el resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o grupo 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, tiazolilo, 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):

25



30



en donde

35

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.

Valores particulares del resto Z¹ incluyen los grupos de fórmula (Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) y (Zj) que se representaron anteriormente.

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.

Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilenodioxo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆alquilo 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.

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, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonil-amino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

Valores típicos de Z² incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxo-pirrolidinilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, metiltiazolilo, formiltiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

Valores seleccionados de Z² incluyen oxopirrolidinilo y (oxo)oxazolidinilo. En una realización, Z² representa oxopirrolidinilo. En otra realización, Z² representa (oxo)oxazolidinilo.

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

Los valores particulares de Z incluyen hidrógeno, metilo, metilsulfonilfenilo, piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopirrolidinilfenilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilfenilo y (oxo)oxazolidinilfenilo.

Valores seleccionados de Z incluyen hidrógeno y metilo.

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-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una sexta realización, Z representa (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una séptima realización, Z representa (oxo)oxazolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxooxazolidinil-3-il)fenilo. En una octava realización, Z representa metilsulfonilpiridinilo.

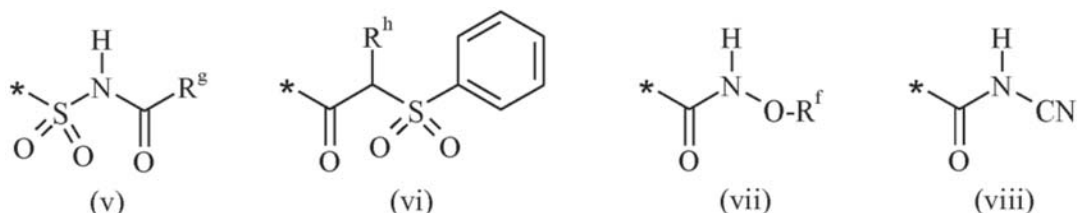
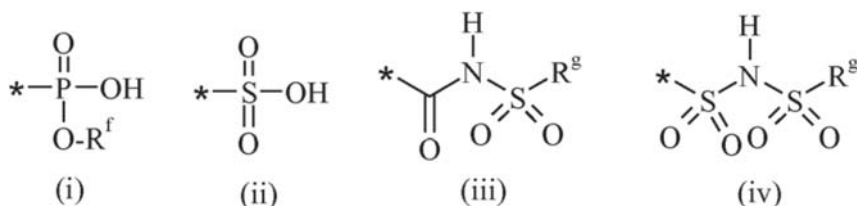
Adecuadamente, R¹, R², R³ y R⁴ independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -

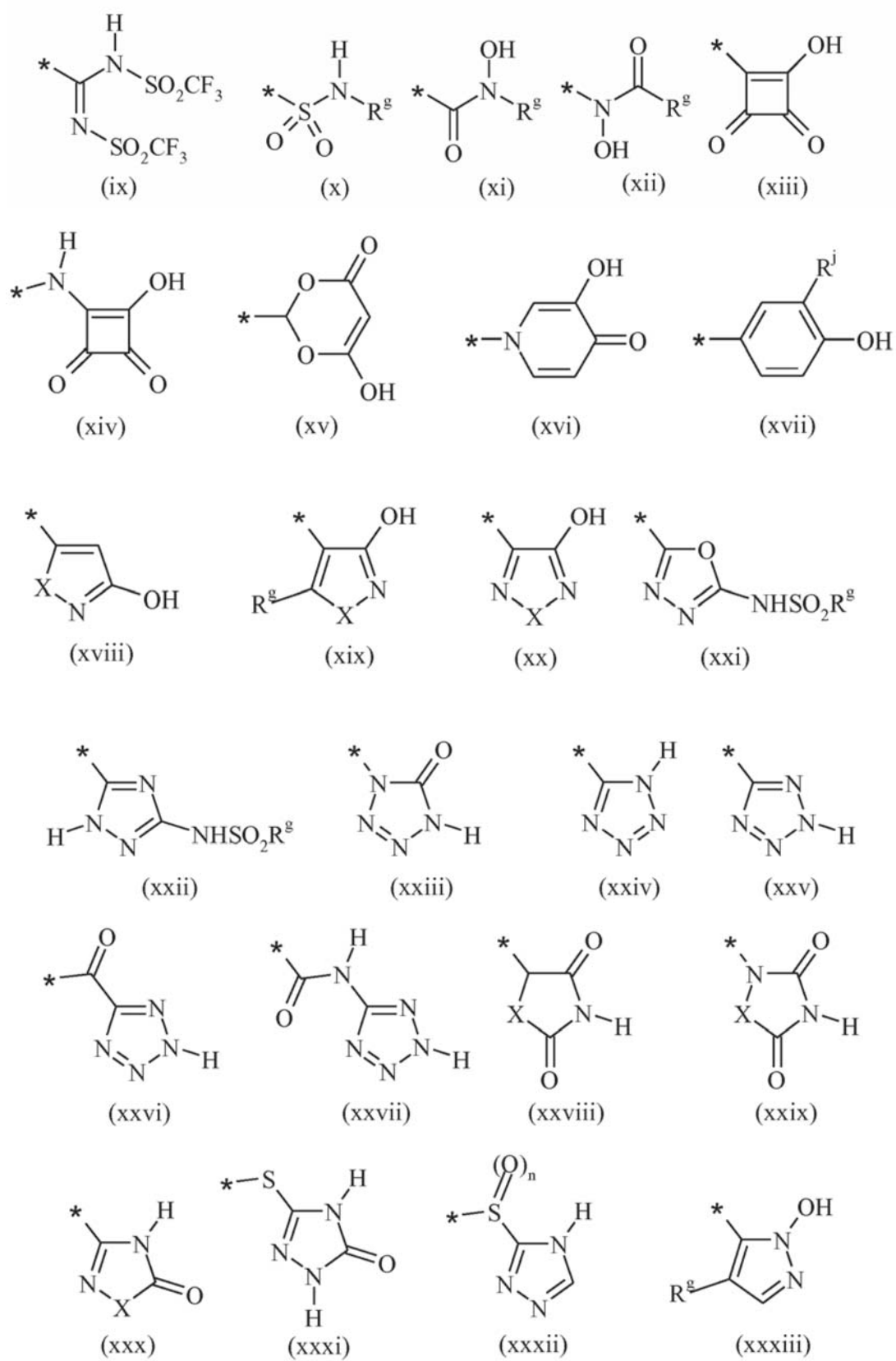
CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆aril-, heteroaril-heterocicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, cicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, cicloalquenil C₄₋₇-heteroaril-, bicicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, heterocicloalquenil C₃₋₇-heteroaril-, heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

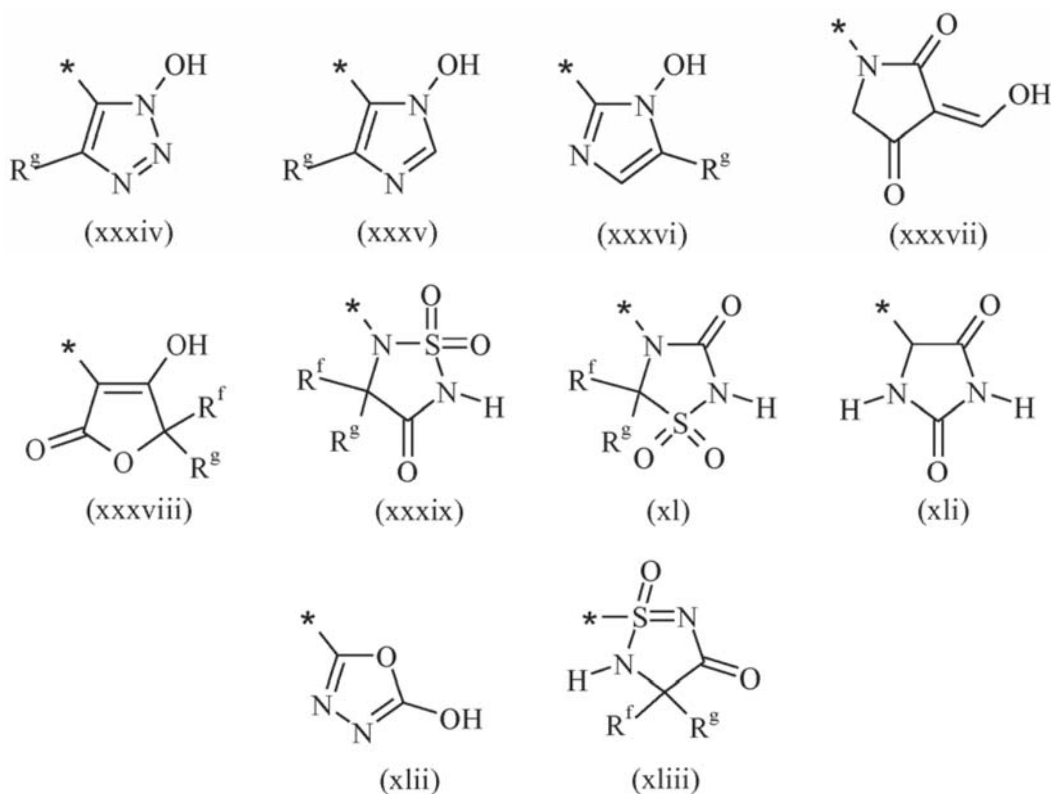
Típicamente, R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno; o arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, nitro, nitroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-oxi, alquilenodioxo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, oxo, amino, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, hidroxialquilamino C₁₋₆, alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, [alcoxi C₁₋₆]hidroxialquilamino C₁₋₆, [alquiltio C₁₋₆]hidroxialquilamino C₁₋₆, N-[alquil C₁₋₆]-N-[hidroxialquil C₁₋₆]amino, dialquilamino C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, N-[dialquilamino C₁₋₆alquil C₁₋₆]-N-[hidroxialquil C₁₋₆]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxil)cicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆]amino, heterocicloalquil C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, oxoheterocicloalquil C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, alquilheteroarilamino C₁₋₆, heteroarilalquilamino C₁₋₆, alquilheteroaril C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil C₁₋₆]-N-[alquilcarbonil C₂₋₆]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆, alquenilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenilcarbonil C₃₋₆]-amino, N-[alquil C₁₋₆]-N-[cicloalquilcarbonil C₃₋₇]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilamino 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, carboxi-cicloalquil C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi C₂₋₆alquilo C₁₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilo C₁₋₆, morfolinilalcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilmetilidenilo 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 se reconocerá por un sistema biológico como similar y, por tanto, capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Se presenta una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes en 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 (xliii):







5

en donde

- 10 el asterisco (*) representa el sitio de unión al resto de la molécula;
 n es cero, 1 o 2;
 X representa oxígeno o azufre;
 R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH(OH)CH₂OH;
 R^g representa alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃;
 15 R^h representa hidrógeno, ciano o -CO₂R^d, en el que R^d es como se definió anteriormente; y
 R^j representa hidrógeno o halógeno.

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

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

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

- 25 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.

- 30 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, R^j representa hidrógeno. En otra realización, R^j representa halógeno, especialmente cloro.

- 35 En una realización seleccionada, Ω representa tetrazolilo, especialmente un resto tetrazolilo unido por C de fórmula (xxiv) o (xxv) como se representó anteriormente, en particular, un grupo de Fórmula (xxiv), tal como se ha representado anteriormente.

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

En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C₁₋₆, es decir un resto de fórmula (x) como se representó

anteriormente en donde R⁹ representa alquilo C₁₋₆.

En una realización adicional, Ω representa alquilcarbonilaminosulfonilo C₁₋₆, es decir un resto de fórmula (v) como se representó anteriormente en donde R⁹ representa alquilo C₁₋₆.

5 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆.

10 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilenodioxi, etilenodioxi, metoximetilo, metoxietilo, pentafluorotio, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metilo)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, 15 (hidroxilo)(metoxi)(metilo)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metilo)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metilo)-propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, 20 etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, 25 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metilo)(*N*-metilo)sulfoximinilo.

30 Ejemplos típicos de sustituyentes particulares que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxisopropilo y metilsulfonilo.

35 Típicamente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-arilo-, heteroarilheterocicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, cicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, cicloalquenil C₄₋₇-heteroaril-, bicicloalquilheteroaril C₄₋₉-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, heterocicloalquenilheteroaril C₃₋₇-, heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 Adecuadamente, R¹ representa halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquínilo 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 C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, cicloalquenil C₄₋₇-heteroaril-, bicicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, heterocicloalquenil C₃₋₇-heteroaril-, 45 heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Generalmente, R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-aril-, heteroarilheterocicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, cicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, cicloalquenil C₄₋₇-heteroaril-, bicicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, heterocicloalquenil C₃₋₇-heteroaril-, heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 Más generalmente, R¹ representa halógeno; o R¹ representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquilheteroaril C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 Apropiadamente, R¹ representa hidrógeno; o R¹ representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

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

65 En una tercera realización, R¹ representa ciano.

- En una cuarta realización, R¹ representa -CO₂R^d.
- 5 En una quinta realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido.
- En una sexta realización, R¹ representa alquínilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa butínilo opcionalmente sustituido.
- 10 En una séptima realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.
- En una octava realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- 15 En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquénilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- En una décima realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 20 En una decimoprimera realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.
- 25 En una decimosegunda realización, R¹ representa heteroaril(C₃₋₇)-heterocicloalquil- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.
- En una decimotercera realización, R¹ representa cicloalquil C₃₋₇-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.
- 30 En una decimocuarta realización, R¹ representa cicloalquénil C₄₋₇-heteroaril- opcionalmente sustituido.
- 35 En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranoilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.
- 40 En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.
- 45 En una decimoséptima realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.
- 50 En una decimoctava realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.
- 55 En una decimonovena realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.
- 60 En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.
- 65 En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.

En una decimoséptima realización, R¹ representa heterocicloalquenil C₃₋₇-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimoctava realización, R¹ representa heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- opcionalmente sustituido.

5 En una decimonovena realización, R¹ representa espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril- opcionalmente sustituido.

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

10 En una vigesimoprimer realización, R¹ representa bicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- opcionalmente sustituido.

Apropiadamente, R¹ representa hidrógeno, bromo, yodo o -CO₂R^d; o etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3,1,0]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]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro-[2,4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]-heptanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 6-tia-2-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4,5]-decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 Adecuadamente, R¹ representa hidrógeno; o R¹ representa fenilo o pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, nitroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi C₃₋₇, pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, oxo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, N-[alquil C₁₋₆]-N-[hidroxialquil C₁₋₆]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo 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, carboxicicloalquilo C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆alquilo C₁₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcocicarbonilo C₂₋₆, alcocicarbonil C₂₋₆alquilo C₁₋₆, morfolinilalcocicarbonilo C₁₋₆, alcocicarbonilmetilidenilo 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, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo C₁₋₆ y [alquil C₁₋₆][N-alquil C₁₋₆]sulfoximinilo.

50 Ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, pentafluorotio, 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, carboxiciclopropilmetil-amino, formilo, acetilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

65 Ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente entre hidroxisopropilo y metilsulfonilo.

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.

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

Valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, yodo, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, pentafluorotiofenilo, 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, 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, amino-piridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, difluoroetilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, (difluoro)-(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)-(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)-(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirimidinilo, difluoroazetidilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)-azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranylpirimidinilo, 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)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(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, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazino, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-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, 3,7-dioxa-9-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, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, dioxo-6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de R¹ incluyen hidrógeno, metilsulfonilfenilo y hidroxiisopropilpirimidinilo.

Típicamente, R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o -OR^a; o R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R² representa hidrógeno o halógeno.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R² incluyen alcóxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R² incluyen etoxicarbonilo.

En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R² representa -OR^a. En una quinta realización, R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

Los valores típicos de R² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, -OR^a, metilo y etoxicarboniletilo.

Valores adecuados de R² incluyen hidrógeno y flúor.

Típicamente, R³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³ representa flúor. En una tercera realización, R³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R³ representa etilo.

En una realización particular, R⁴ representa hidrógeno.

Adecuadamente, R⁵ representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Adecuadamente, R⁶ representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una primera realización, R⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁶ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R⁶ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R⁶ representa etilo.

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 C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆,

alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo C₁₋₆.

5 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, metilsulfino, 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.

10 Adecuadamente, R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆ o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

30 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, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 Valores seleccionados de R^b incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilalquilo 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.

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

40 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, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, morfolino, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcocarbonilo C₂₋₆, di-alquilamino C₁₋₆ y alcocarbonilamino C₂₋₆.

55 Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

60 Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfino, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidino, *terc*-butoxicarbonilpirrolidino y morfolinilpropilo.

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

65 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.

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

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

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

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

15 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.

20 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, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, ciano, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y aminocarbonilo.

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

35 Valores específicos del resto -NR^bR^c incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxilo)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometilazetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxiiisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxoisotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxipiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

40 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.

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

50 Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^d incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarboniloxi C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

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

55 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 idealmente representa alquilo C₁₋₆ sin sustituir, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d idealmente representa alquilo C₁₋₆ sin sustituir, 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 sin sustituir, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R^d representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo. En una realización adicional, R^d representa heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, tienilo, 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.

65 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, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

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

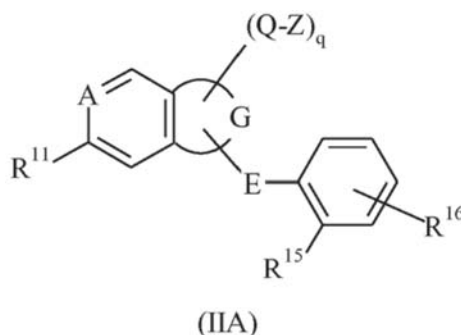
Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^e incluyen alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

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

15 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 *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:

20



en donde

25 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-aril-, heteroarilheterocicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, cicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, cicloalquenil C₄₋₇-heteroaril-, bicicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆-heteroaril-, heterocicloalquenilheteroaril C₃₋₇-, heterobicycloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

30 R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino 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, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; y q, A, G, E, Q y Z son como se definieron anteriormente.

35

A continuación, se exponen realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de Fórmula (IIA) desvelados en el presente documento.

40

Ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre 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, carboxicicloalquilo C₃₋₇, alquilenodioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, oxo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, hidroxialquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, [alcoxi C₁₋₆]hidroxialquilamino C₁₋₆, [alquiltio C₁₋₆](hidroxil)-alquilamino C₁₋₆, *N*-[alquil C₁₋₆]-*N*-[hidroxialquil C₁₋₆]amino, di alquilamino C₁₋₆alquilamino C₁₋₆-, *N*-[dialquilamino C₁₋₆alquil C₁₋₆]-*N*-[hidroxialquil C₁₋₆]amino, hidroxil-alquil C₁₋₆cicloalquilamino C₃₋₇, (hidroxil)[cicloalquil C₃₋₇alquil C₁₋₆]amino, heterocicloalquil C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, oxoheterocicloalquil C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, alquilheteroarilamino C₁₋₆, heteroarilalquilamino C₁₋₆, alquilheteroaril C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil C₁₋₆]-*N*-[alquilcarbonil C₂₋₆]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆, alquenilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenilcarbonil C₃₋₆]amino, *N*-[alquil C₁₋₆]-*N*-[cicloalquilcarbonil C₃₋₇]amino, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alcoxicarbonil 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, carboxi-cicloalquil C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo

55

C₃₋₇, fenilcarbonilo, alquilcarbonilo 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-fΩ, 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.

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, metilenodioxi, etilenodioxi, metoximetilo, metoxietilo, pentafluorotio, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metilo)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)(metoxi)(metilo)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metilo)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metilo)-propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetiliciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metil-amino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, 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.

Generalmente, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-arilo-, heteroaril-heterocicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril-, cicloalquenil C₄₋₇-heteroaril-, bicicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril-, heterocicloalquenil C₃₋₇-heteroaril-, heterobicicloalquilheteroaril C₄₋₉- o espiroheterocicloalquil C₄₋₉-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más generalmente, R¹¹ representa halógeno; o R¹¹ representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquil C₃₋₇-heteroaril-, heterocicloalquilheteroaril C₃₋₇-, heterobicicloalquil C₄₋₉-heteroaril- o espiroheterocicloalquilheteroaril C₄₋₉-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Apropiadamente, R¹¹ representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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.

En una cuarta realización, R¹¹ representa alquinilo 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.

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

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

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.

En una novena realización, R¹¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-aril- opcionalmente sustituido. En un primer

aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.

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

10 En una decimoprimer realización, R¹¹ representa cicloalquilheteroaril C₃₋₇- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa

15 En una decimosegunda realización, R¹¹ representa cicloalquenilheteroaril C₄₋₇- opcionalmente sustituido.

20 En una decimotercera realización, R¹¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa azapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiadiazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

40 En una decimocuarta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.

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

En una decimosexta realización, R¹¹ representa heterobicioalquil C₄₋₉-heteroaril- opcionalmente sustituido.

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

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

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

60 Apropiadamente, R¹¹ representa bromo o yodo; o R¹¹ representa etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azapanilpirimidinilo, oxazapanilpirimidinilo, diazapanilpirimidinilo, tiadiazapanilpirimidinilo,

5 oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro-[2,4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]-heptanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 6-tia-2-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo o 10 2,4,8-triazaespiro[4,5]-decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Adecuadamente, R¹¹ representa fenilo o pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, nitroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo C₃₋₇, pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, oxo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, N-[alquil C₁₋₆]-N-[hidroxialquil C₁₋₆]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo 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, carboxicicloalquilo C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆alquilo C₁₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, 25 alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilo C₁₋₆, morfolinilalcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilmetilideno 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, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo C₁₋₆ y [alquil C₁₋₆][N-alquil C₁₋₆]sulfoximinilo.

30 Ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆.

35 Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, pentafluorotio, 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, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, 40 morfoliniletotoxicarbonilo, etoxycarbonilmetilideno, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

45 Ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxisopropilo y metilsulfonilo.

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.

50 Valores seleccionados de R¹¹ incluyen bromo, yodo, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, hidroxibutililo, clorofenilo, hidroxifenilo, pentafluorotiofenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxycarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxycarbonil)(metil)-pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxycarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *tert*-butoxycarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 55 metoxycarbonilmetil-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, 60 (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, difluoroetilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxycarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo,

- piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, (difluoro)-(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, 5 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, 10 carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)-(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)- 15 (metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirimidinilo, difluoroazetidilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)-azetidilpirimidinilo, 20 tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, 25 (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, 30 metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (nbutoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)- 35 (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, 40 carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, 45 carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 50 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[4.1.0]-heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)-(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3.2.1]-octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro-[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.3]heptanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, dioxo-6-tia-2-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 65 (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo.
- Valores ilustrativos de R¹¹ incluyen metilsulfonilfenilo e hidroxisopropilpirimidinilo.

Típicamente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

5

Adecuadamente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, cloro, metilo, metoxi o difluorometoxi.

10 Valores típicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Valores adecuados de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y difluorometoxi.

15 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. 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.

20

Valores seleccionados de R¹⁵ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

25 Valores ilustrativos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, cloro, metilo, metoxi y difluorometoxi.

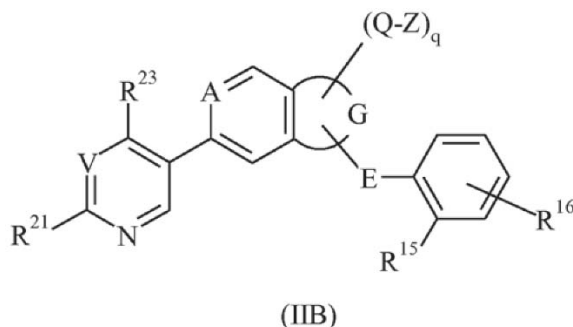
Valores típicos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

30 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.

35 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 respecto al entero R¹⁵.

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



45 en donde

V representa C-R²² o N;

R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo C₃₋₇, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino, amino-alquilo 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, carboxicicloalquilo C₃₋₇-alquilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcocarbonilo C₁₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,

55

alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo C₁₋₆ o [alquil C₁₋₆][N-alquil C₁₋₆]sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo 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;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆; y c, A, G, E, Q, Z, R¹⁵ y R¹⁶ son como se definieron anteriormente.

10 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, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo C₃₋₇, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]-amino, N-[alquil C₁₋₆]-N-[carboxialquil C₁₋₆]amino, carboxicicloalquilamino C₃₋₇, carboxicicloalquilo C₃₋₇alquilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonil C₂₋₆-oxialquilo C₁₋₆, carboxi, morfolinilalcoxicarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆alquilo C₁₋₆ o alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, cicloalquenilo 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.

20 Cuando 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.

25 Cuando R²¹ representa un grupo cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Cuando R²¹ representa un grupo cicloalquenilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 Cuando R²¹ representa un grupo bicicloalquilo C₄₋₉opcionalmente sustituido, valores típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 Cuando R²¹ representa un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo y tiadiazepanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 Cuando R²¹ representa un grupo heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.

50 Cuando R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido, valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]-heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo-[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 Cuando R²¹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido, valores típicos incluyen 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]-heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 De manera ilustrativa, R²¹ representa hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, N-[carboxietil]-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R²¹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]-octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 5-

azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro-[3.3]heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, nitro, nitroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆alquilo 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, morfolinil-alcoxicarbonilo 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.

15 Ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, fluorometilo, cloro, bromo, ciano, cianometilo, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, acetilaminometilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfolinil-etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilidenilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

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, fluorometil-ciclopropilo, hidroxiciclopropilo, (difluoro)(hidroxilo)ciclopropilo, acetilaminometil-ciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)-(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxilo)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, (etoxicarbonil)-(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonil-ciclohexenilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilo, carboxibiciclo[2,2,2]octanilo, fluoroacetanilo, hidroxioacetanilo, difluoroacetidinilo, hidroxiazetidínilo, (hidroxilo)(metil)azetidínilo, (hidroxilo)(trifluorometil)azetidínilo, carboxiazetidínilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxilo)-azetidínilo, tetrazolilazetidínilo, hidroxitetrahydrofurano, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, carboxipirrolidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilo, carboximetil-pirrolidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilo, fluorotetrahidropirano, hidroxitetrahydro-pirano, piperidinilo, difluoropiperidinilo, (ciano)(metil)piperidinilo, (hidroxilo)(nitrometil)piperidinilo, (hidroxilo)(metil)piperidinilo, (hidroxilo)(trifluorometil)-piperidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilo, metilsulfonilpiperidinilo, oxopiperidinilo, (formil)(metil)piperidinilo, acetilpiperidinilo, carboxipiperidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilo, (carboxi)(hidroxilo)piperidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilo, carboximetilpiperidinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-piperidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)-piperidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)-piperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilo, aminosulfonilpiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetil-piperazinilo, carboxipiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetil-piperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarbonil-etilpiperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]-pirazinilo, 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]heptanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, (hidroxilo)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-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, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, dioxo-6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-

oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo o (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro-[4.5]decanilo.

En una realización particular, R²¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R²¹ representa hidroxiisopropilo, especialmente 2-hidroxiisoprop-2-ilo.

5

Generalmente, R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Adecuadamente, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

10 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.

15

Generalmente, R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

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

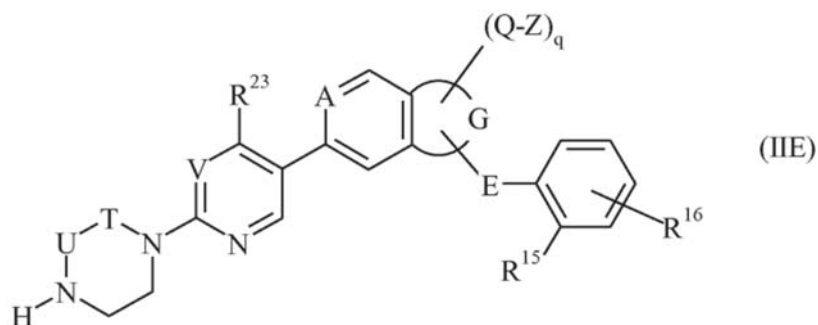
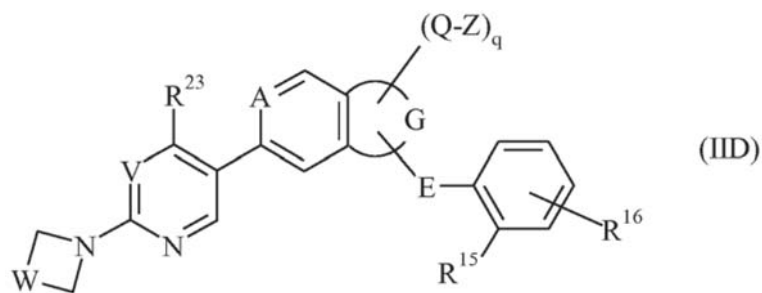
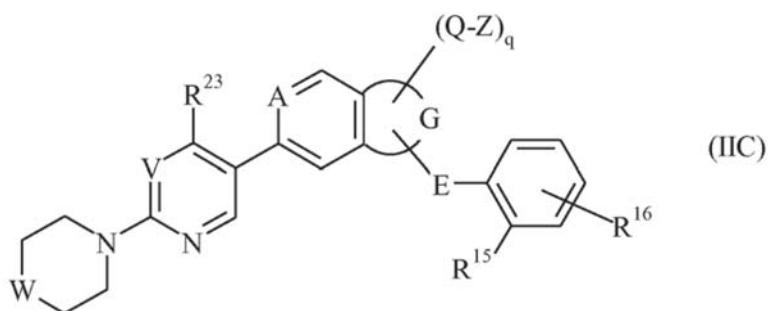
20 Típicamente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

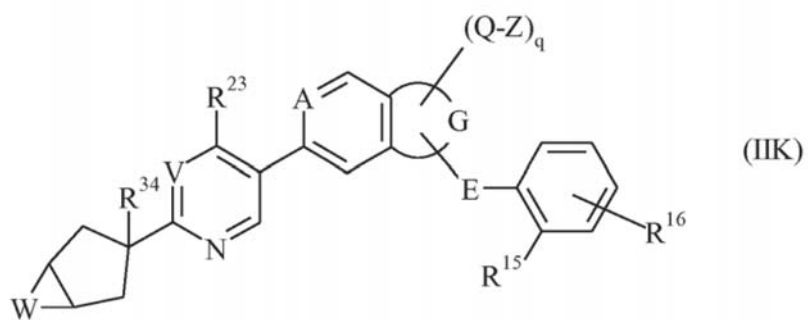
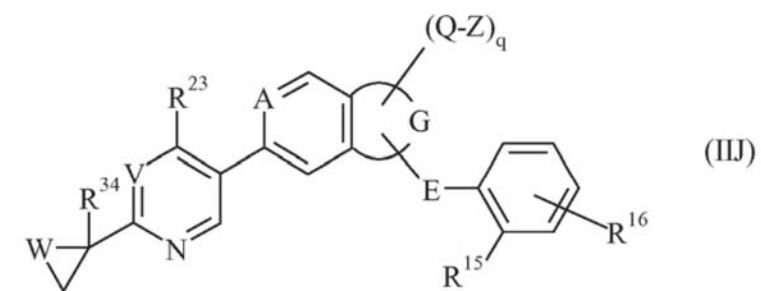
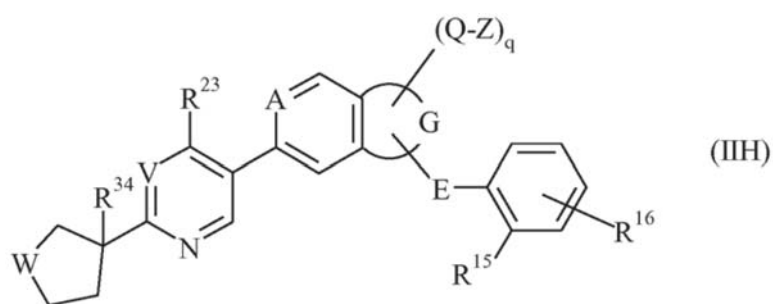
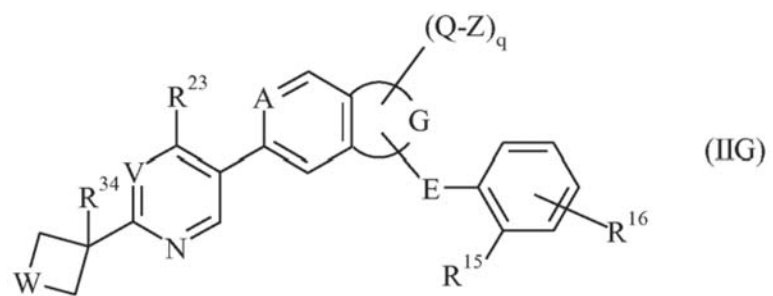
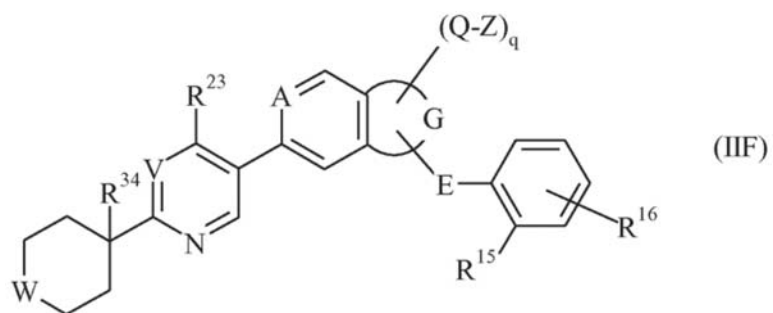
En una realización, R²³ representa hidrógeno. En otra realización, R²³ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R²³ representa trifluorometilo. En una realización adicional, R²³ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi.

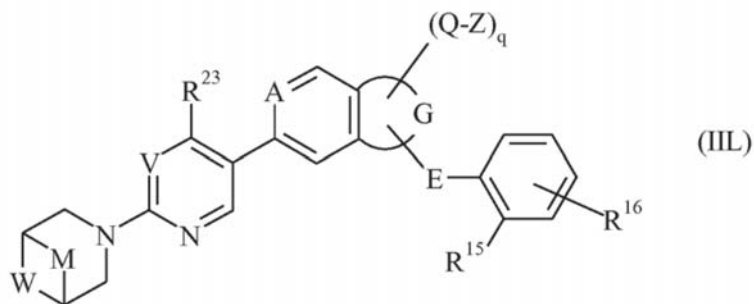
25

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 farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:

30







en donde

- 5 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 U representa C(O) o S(O)₂;
 W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁶), N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
- 10 R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 alquilsulfonil C₁₋₆alquilo 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-alquilC₁₋₆]sulfoximinilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco
 Ω, o -alquil C₁₋₆-Ω;
 R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o
 carboxi;
- 20 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 C₁₋₆alquilo C₁₋₆; y
 c, A, G, E, Q, Z, R⁶, V, R¹⁵, R¹⁶, R²³ y Ω son tal como se han definido anteriormente.
- 25 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.
- 30 Generalmente, W representa O, S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).
- Típicamente, W representa O, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).
- En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización,
 W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa S(O)(NR⁶).
 35 En una sexta realización, W representa N(R³¹). En una séptima realización, W representa C(R³²)(R³³).
- En una realización, -M- representa -CH₂-. En otra realización, -M- representa -CH₂CH₂-.
- 40 Típicamente, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 alquilsulfonil C₁₋₆alquilo 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 Valores típicos de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo,
 metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-
 butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo,
 dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 50 Un valor particular de R³¹ es hidrógeno.
- Generalmente, R³² representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, 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.
- 55 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-alquilC₁₋₆]sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-sulfonilo, alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆, tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.

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

10 En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

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

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

Los valores particulares de R³³ incluyen hidrógeno, flúor, metilo y trifluorometilo.

20 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.

30 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 alquilsulfinilo C₁₋₆, especialmente metilsulfinilo. 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 decimoprimerá realización, R³⁴ representa dialquilamino C₁₋₆, especialmente dimetilamino. En una decimosegunda realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino C₂₋₆, especialmente acetilamino. En una decimotercera realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆, especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino C₁₋₆, especialmente metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino C₁₋₆alquilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilaminometilo.

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

Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno o hidroxilo.

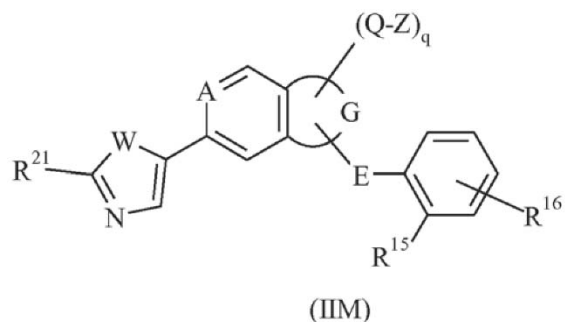
45 Valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

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

50 Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno, fluoro o hidroxilo.

Una subclase alternativa de compuestos de fórmula (IIA) anteriores está representada por los compuestos de fórmula (IIM) yd N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:

55



en donde

c, A, G, E, Q, Z, W, R¹⁵, R¹⁶ y R²¹ son como se definieron anteriormente.

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

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.

10 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.

15 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 (incluidas sus formas oligoarticulares y poliarticulares), anemia de enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o en adultos), enfermedad de Behcet y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Trastornos autoinmunes específicos de órganos 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 inmunocomplejos y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (glomerulonefritis asociada a ANCA), nefritis lúpica (NL), enfermedad de cambio mínimo, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, colitis indeterminada y reservoritis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos fibrosantes (incluyendo diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

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, convulsiones 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 TNF α también pueden usarse en el tratamiento y/o prevención de 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.

55 Trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas al cáncer (incluidas complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Categorías particulares de cáncer incluyen malignidad hematológica (incluyendo leucemia y linfoma) y malignidad no

- hematológica (incluido cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de células T linfoblásticas, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia de células peludas, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de neoplasias no hematológicas incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. Los moduladores de la función TNF α también pueden usarse para aumentar la seguridad del potente efecto anticancerígeno del 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 de acuerdo con la invención pueden tomar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.
- 25 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o 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 tampones, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.
- 35 Las preparaciones para administración oral pueden formularse de forma adecuada para 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.
- 45 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección o infusión en embolada. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, 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 Fórmula (I) también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante o mediante inyección intramuscular.
- 55 Para administración nasal o administración por 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.
- 65 Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina, 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, cera de ésteres de etilo, alcohol de cetearilo, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

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

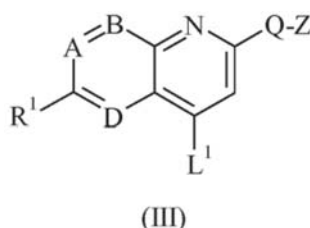
10 Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal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

15 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 20 100 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.

25 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 (IB-A) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (III):

30

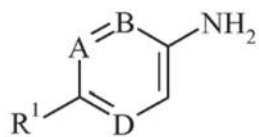


35 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z y R¹ son como se definieron anteriormente, L¹ representa un grupo saliente adecuado, y M¹ representa un resto ácido borónico -B(OH)₂ o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol, o M¹ representa -ZnHal en que Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro; en presencia de un catalizador de metal de transición.

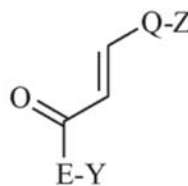
40 El grupo saliente L¹ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo; o un derivado de sulfonato orgánico, por ejemplo trifluorometilsulfonato.

45 El catalizador de meta de transición de uso en la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III) es adecuadamente [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), dicloro-[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladiodichlorometano. La reacción se realiza adecuadamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato potásico, o fosfato potásico. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

50 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-A) anteriores pueden prepararse mediante una variante de la reacción Skraup que comprende reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V):



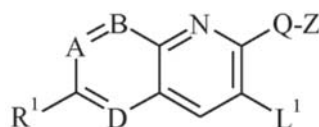
(IV)



(V)

en donde A, B, D, E, Q, Y, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un oxidante adecuada (véase Organic Reactions, 1953, 7, 59).

5 Los compuestos de fórmula (IB-B) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

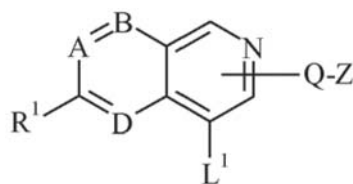
10 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogos a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-B) pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por C.S. Cho & J.U. Kim, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 3775; o por S.C. Kim, Bull. Korean Chem. Soc., 2005, 26, 1001.

Los compuestos de fórmula (IB-B) en donde E representa C(O) pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por Y.T. Reddy, Synth. Commun., 2008, 38, 3201.

20 Los compuestos de fórmula (IB-B) en donde -Q-Z representa -NH₂ pueden prepararse mediante un método análogo al descrito en WO 2007/022946.

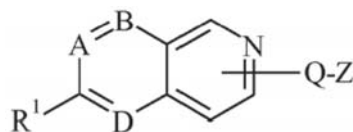
25 Los compuestos de fórmula (IB-C) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

30 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogos a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

Los intermedios de fórmula (VII) en donde L¹ es bromo pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

35 en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; con un agente de bromación, por ejemplo, N-

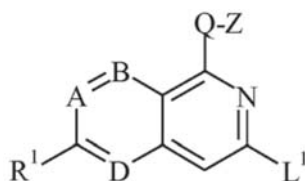
bromosuccinimida.

Los intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse mediante un método análogo al descrito en WO 2012/148808.

- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-C) anteriores pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por D.E. Minter & M.A. Re, J. Org. Chem., 1988, 53, 2653.

Los compuestos de fórmula (IB-D) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (IX):

10



(IX)

15 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

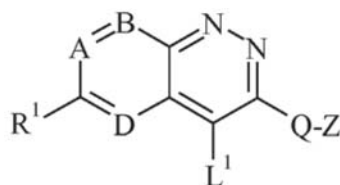
Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-D) en donde E representa -O- o -S- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) anterior con un compuesto de fórmula Y-OH o Y-SH respectivamente, típicamente en presencia de una base.

20

Los intermedios de fórmula (IX) pueden prepararse mediante un método análogo al descrito en WO 2013/003315.

Los compuestos de fórmula (IB-E) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (X):

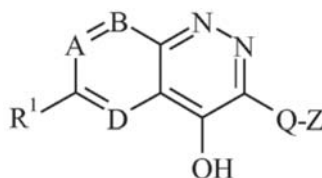
25



(X)

30 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

Cuando L¹ representa trifluorometilsulfonato, los intermedios de fórmula (X) anteriores puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



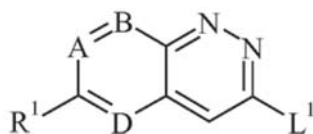
(XI)

35

en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; con un agente de triflación, por ejemplo, reactivo de Comins.

- 40 Los intermedios de fórmula (XI) pueden prepararse mediante un método análogo al descrito en US 4.620.000; o en DD 258809.

Los compuestos de fórmula (IB-F) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

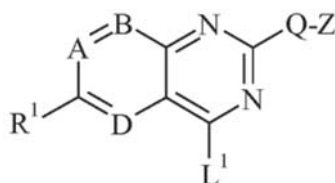
5 en donde A, B, D, E, Y, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogos a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

10 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-F) en donde E representa -O- o -S- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) anterior con un compuesto de fórmula Y-OH o Y-SH respectivamente, típicamente en presencia de una base.

15 Los intermedios de fórmula (XII) pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por N. Le Fur *et al.*, Tetrahedron, 2004, 60, 7983.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-F) en donde E representa C(O) pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por N.A. Al-Awadi, Tetrahedron, 2001, 57, 1609.

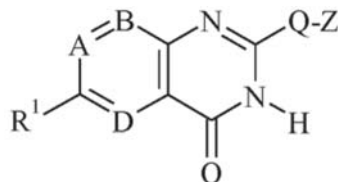
20 Los compuestos de fórmula (IB-G) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

25 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogos a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

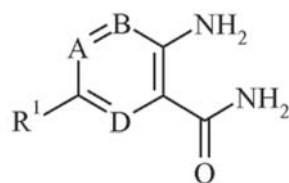
30 Los intermedios de fórmula (XIII) en donde L¹ es cloro pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; con oxiclورو de fósforo.

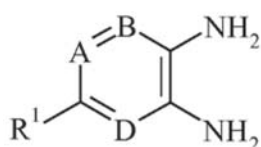
35 Los intermedios de fórmula (XIV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H con un compuesto de fórmula (XV):



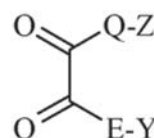
(XV)

en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se definieron anteriormente.

- 5 Los compuestos de fórmula (IB-H) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (XVII):



(XVI)



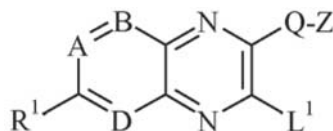
(XVII)

- 10 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas por D. Van Leusen & A.M. Van Leusen, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 48, 4233.

Los intermedios de fórmula (XVII) anteriores pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por J. Ji & K-I. Lee, *J. Korean Chem. Soc.*, 2005, 49, 150.

- 15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-H) anteriores pueden prepararse mediante un método análogo al descrito en US-A-2005/0176717; o un método análogo al descrito por A. Kaschers *et al.*, *Tetrahedron*, 1992, 49, 381.

- 20 Los compuestos de fórmula (IB-H) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (XVIII):

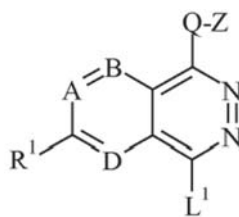


(XVIII)

- 25 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

- 30 Los compuestos de fórmula (IB-H) en donde E representa -O- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-OH con un compuesto de fórmula (XVIII) como se ha definido anteriormente. La reacción se realiza adecuadamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato potásico. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un derivado de dialquilsulfóxido tal como dimetilsulfóxido.

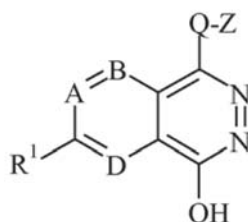
- 35 Los compuestos de fórmula (IB-J) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (XIX):



(XIX)

5 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogos a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

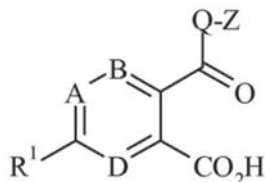
Los intermedios de fórmula (XIX) en donde L¹ es cloro pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

10 en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; con oxocloruro de fósforo.

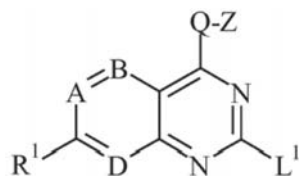
15 Los intermedios de fórmula (XX) pueden prepararse haciendo reaccionar hidrazina con un compuesto de fórmula (XXI):



(XXI)

en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se definieron anteriormente.

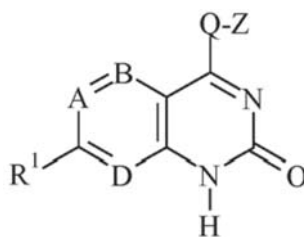
20 Los compuestos de fórmula (IB-K) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-E-M¹ con un compuesto de fórmula (XXII):



(XXII)

25 en donde A, B, D, E, Q, Y, Z, R¹, L¹ y M¹ son como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición; en condiciones análogos a las descritas anteriormente para la reacción entre Y-E-M¹ y el compuesto (III).

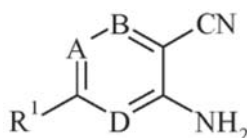
30 Los intermedios de fórmula (XXII) en donde L¹ es cloro pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (XXIII):



(XXIII)

en donde A, B, D, Q, Z y R¹ son como se han definido anteriormente; con oxiclورو de fósforo.

- 5 Los intermedios de fórmula (XXIII) en donde -Q-Z representa -NH₂ pueden prepararse haciendo reaccionar urea con un compuesto de fórmula (XXIV):



(XXIV)

- 10 en donde A, B, D y R¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas por J.A. Seijas *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41,2215.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-K) anteriores pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por J. Bergman *et al.*, *Tetrahedron*, 1986, 42, 3697.

- 15 Los compuestos de fórmula (IB-L) anteriores pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por R. Cerri, *J. Heterocicl. Chem*, 1979, 16, 1005; o por B. Pal, *Magyar Kemiai Folyoirat*, 1976, 82, 166.

- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IB-L) anteriores pueden prepararse mediante un método análogo al descrito por S.Y. Kang, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2011, 32, 2938, comenzando por un 1,3,4-benzotriazina-4-óxido condensado sustituido apropiadamente (preparado como se describe por K. Pchalek & M.P. Hay, *J. Org. Chem.*, 2006, 71,6530).

- 25 Cuando no están comercialmente disponibles, los materiales de partida de fórmula (III), (IV), (V), (VI), (XV), (XVI), (XVIII), (XXI) y (XXIV) pueden prepararse mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

- 30 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 en donde E representa -C(O)- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH(OH)- mediante el tratamiento con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio.

- 35 Un compuesto en donde E representa -CH(OH)- puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde E representa -CH₂- calentando con yodo elemental y ácido fosfónico en ácido acético; o tratando con trietilsilano y un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o un ácido de Lewis tal como dietileterato de trifluoruro de boro; o mediante el tratamiento con clorotrimetilsilano y yoduro de sodio; o mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) 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)dicloro-rutenio(II), en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin-dicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch), y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

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

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

en el correspondiente dicompuesto fluorosustituido mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente oxidante, por ejemplo, dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo así obtenido con DAST.

- 5 Un compuesto que contiene un resto *N*-H puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto 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 sódico, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Un compuesto que contiene un resto *N*-H puede metilarse por tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico.

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

- 20 Un compuesto que contiene un resto *N*-H puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilsulfonilo C_{1-6} , por ejemplo metilsulfonilo, mediante el tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C_{1-6} adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C_{1-6} adecuado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

- 25 Un compuesto sustituido con amino ($-NH_2$) puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con alquilsulfonilamino C_{1-6} , por ejemplo metilsulfonilamino, o bis[alquilsulfonil C_{1-6}]amino, por ejemplo, bis(metilsulfonil)amino, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C_{1-6} apropiado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonilo C_{1-6} tal como cloruro de metanosulfonilo. Análogamente, un compuesto sustituido con hidroxilo ($-OH$) puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con alquilsulfoniloxi C_{1-6} , por ejemplo, metilsulfoniloxi, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C_{1-6} apropiado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonilo C_{1-6} tal como cloruro de metanosulfonilo.

- 35 Un compuesto 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 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 que contiene el resto $-S-$ puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto $-S(O)_2-$ por tratamiento con Oxone® (peroximonosulfato potásico).

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

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

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

- 60 Un compuesto en donde R^1 representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde R^1 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 tosilo sustituido funcionalizado apropiadamente. La etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o complejo bis[3-(difenilfosfina)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La Etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) o complejo de bis[3-(difenilfosfina)ciclopenta-2,4-dien-1-

ii) Hierrodicloropaldio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio.

5 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde R¹ representa un resto alquínico C₂₋₆ opcionalmente sustituido por tratamiento con un derivado de alquino sustituido apropiadamente, 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)paldio(0), típicamente en presencia de yoduro de cobre(I) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

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

15 Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-(metoxicarbonil)etilo a través de un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alquénico así obtenido, típicamente por 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(II) o bis(dibencilidenoacetona)paldio(0), y un reactivo tal como tri(orto-tolil)-fosfina.

25 En general, un compuesto que contiene una funcionalidad -C=C- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene una funcionalidad -CH-CH- por hidrogenación catalítica, típicamente por 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 de metal alcalino tal como hidróxido sódico, o una base orgánica tal como trietilamina.

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

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

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

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

50 Un compuesto que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆ tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, puede convertirse alternativamente en el correspondiente compuesto que contiene un resto carboxi (-CO₂H) por 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 o etóxido de sodio.

55 Un compuesto que contiene un resto carboxi (-CO₂H) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto amida por tratamiento con la amina apropiada en presencia de un agente de condensación tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, o un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU).

60 Un compuesto que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto -C(CH₃)(OH)- por tratamiento con bromuro de metil magnesio. Análogamente, un compuesto que contiene un resto carbonilol (C=O) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto -C(CF₃)(OH)- por tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto -C(CH₂NO₂)(OH)- por tratamiento con nitrometano.

65 Un compuesto que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto formilo (-CHO) por tratamiento con un agente oxidante tal como peryodinato de Dess-Martin. Un compuesto

que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto carboxi por tratamiento con un agente oxidante tal como perrutenato de tetrapropilamonio. Análogamente, un compuesto que contiene un resto -CH(OH)- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto -C(O)- por tratamiento con un agente oxidante tal como perrutenato de tetrapropilamonio.

5 Un compuesto en donde R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto en donde 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'-trisisopropilbifenilo (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.

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

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

25 Un compuesto en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde R²¹ representa un resto cicloalquenilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido por tratamiento con el ácido borónico de cicloalquenilo sustituido apropiadamente 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 bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato potásico.

30 Un compuesto en donde R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto 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, piperolidin-3-ol, ácido pirrolidina-3-carboxílico, ácido piperidina-2-carboxílico, ácido piperidina-3-carboxílico, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonyl)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] sustituido apropiadamente, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona, o piridina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico.

45 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 puede separarse de la misma en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes apropiado.

50 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, donde se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), este puede producirse de la correspondiente mezcla de enantiómeros 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 por cristalización, y el enantiómeros deseado recuperarse, 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.

65 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 mediante 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 & Sons, 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)

Puede prepararse 1-(2,5-Dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1*H*-benzoimidazol - también denominado "*Compuesto (A)*" - mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 499 de WO 2013/186229; o mediante un procedimiento análogo al mismo.

Preparación del conjugado de fluorescencia

Se disolvió el *Compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) en DMSO (2 ml). Éster de succinimilo 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 de mezclar se retiró una alícuota de 20 μ l y diluyó en una mezcla 80:20 de AcOH:H₂O para análisis LC-MS en el sistema 1200RR-6140 LC-MS. El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en los tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con masa (M+H)⁺ = 860,8 amu, que correspondían a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5- y 6-sustituido. Un pico adicional a tiempo de retención 2,21 minutos tuvo una masa de (M+H)⁺ = 502,8 amu, correspondiente 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 μ l 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 de unión de conjugado de fluorescencia a TNF α

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

Cuando se sometieron a ensayo en la prueba de polarización de fluorescencia, los compuestos de los Ejemplos acompañantes se descubrió que exhibían valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejor.

Prueba de genes indicadores

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

La estimulación de células HEK-293 por TNF α conduce a activación de la ruta NF- κ B. La línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α se adquirió a través de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una línea celular transfectada estable HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo IFN β fusionado a cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP mediante estas células se estimula de una manera dependiente de la dos mediante TNF α , con una CE50 de 0,5 ng/ml para TNF α 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 TNF α durante 60 minutos antes de añadir a una placa de microvaloración de 384 pocillos e incubar durante 18 h. La concentración final de TNF α 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). El porcentaje de inhibiciones para las diluciones de compuestos se calculó entre un control DMSO y una inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y un valor de Cl_{50} calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se sometieron a ensayo en la prueba de genes indicadores, ciertos compuestos de los Ejemplos acompañantes se descubrió que exhibían valores de Cl_{50} de 50 μ M o mejor.

Ejemplos

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

Abreviaturas

DCM: diclorometano	EtOAc: acetato de etilo
MeOH: metanol	DMSO: dimetilsulfóxido
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	THF: tetrahidrofurano
Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) Reactivo de Barluenga: tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio(I)	
h: hora	M: masa
t.a. temperatura ambiente	RT: tiempo de retención
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento	
CL-EM: cromatografía líquida-espectrometría de masas	
ES ⁺ : ionización positiva por electropulverización	

Nomenclatura

Los compuestos fueron nombrados con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) versión 12.0 y/o Accelrys Draw 4.0.

Condiciones analíticas

Todas las reacciones que involucran reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron en atmósfera de nitrógeno utilizando solventes secos y cristalería.

Los datos del LCMS se determinaron usando el siguiente Método 1.

Método 1

Columna: Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC, BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m Fase móvil A: 10 mM formiato amónico + 0,1% amoniaco Fase móvil B: 95% acetonitrilo + 5% agua + 0,1% amoniaco Programa de gradiente (caudal 1,0 ml/minuto, temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95,0	5,0
0,50	95,0	5,0
1,75	5,0	95,0
2,00	5,0	95,0
2,25	95,0	5,0

INTERMEDIO 1

1-(2-Aminofenil)propan-1-ona

A una solución enfriada (0 °C) de 2-aminobenzonitrilo (5 g, 42,3 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 52,9 ml, 105,8 mmol) durante 30 minutos mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C mi se interrumpió mediante la adición cuidadosa de solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (aproximadamente 60 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se basificó a 0 °C mediante la adición lenta de solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (aproximadamente 60 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-25% EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (2,91 g, 46%) en forma de un aceite de color amarillo que

crystalizó después de reposar. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,77 (dd, J 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,12 (m, 1H), 6,71-6,62 (m, 2H), 6,28 (s a, 2H), 3,00 (c, J 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J 7,5 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) 151,0 (M+H)⁺, RT 1,12 minutos.

INTERMEDIO 2

5 N-(2-Propanoilfenil)acetamida

10 A una solución del *Intermedio 1* (2,91 g, 19,5 mmol) en DCM (80 ml) se añadió trietilamina (2,99 ml, 21,5 mmol), seguido de cloruro de acetilo (1,66 ml, 23,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, luego se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, para producir el *compuesto del título* (3,72 g, 99%) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 11,75 (s, 1H), 8,74 (dd, J 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,08 (c, J 7,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,23 (t, J 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) 192,0 (M+H)⁺, RT 1,11 minutos.

INTERMEDIO 3

N-(4-Bromo-2-propanoilfenil)acetamida

20 A una solución del *Intermedio 2* (3,72 g, 19,5 mmol) en ácido acético (40 ml) se añadió bromo (1,61 ml, 31,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h, luego se vertió en agua (80 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y heptano (50 ml), después se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 18 h, para producir el *compuesto del título* (4,82 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 11,63 (s, 1H), 8,68 (d, J 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J 9,0, 2,5 Hz, 1H), 3,05 (c, J 7,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,23 (t, J 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) 270,0/272,0 (M+H)⁺, RT 1,26 minutos.

INTERMEDIO 4

30 6-Bromo-3-metil-1H-cinolin-4-ona

A una solución del *Intermedio 3* (4,82 g, 16,3 mmol) en THF (55 ml) se añadieron HCl conc. (12 ml) y agua (12 ml) y la suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el disolvente orgánico se retiró al vacío. La suspensión acuosa resultante se diluyó con agua (4 ml) y HCl conc. (4 ml), luego se enfrió a -5 °C. Una solución de nitrato sódico (1,36 g, 19,5 mmol) en agua (8 ml) se añadió en cinco porciones, manteniendo una temperatura de reacción inferior a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a t.a. durante 2 h, después se agitó a t.a. durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió a t.a. y filtró. El sólido resultante se lavó con agua (2 x 20 ml) y éter dietílico (30 ml), después se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 18 h, para producir el *compuesto del título* (3,23 g, 83%) en forma de un sólido de color beige, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 13,35 (s, 1H), 8,13 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J 9,0 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 239,0/241,0 (M+H)⁺, RT 0,99 minutos.

INTERMEDIO 5

45 3-Metil-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-cinolin-4-ona

50 Una mezcla del *Intermedio 4* (500 mg, 1,97 mmol) y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (433 mg, 2,16 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (2,95 ml, 5,90 mmol) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf) Cl_2 .DCM (161 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., luego se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). El precipitado resultante entre las fases se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 18 h, para producir el *compuesto del título* (484 mg, 78%) en forma de un sólido de color gris. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,36 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 4H), 7,71 (d, J 9,0 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 315,0 (M+H)⁺, RT 1,02 minutos.

INTERMEDIO 6

4-Cloro-3-metil-6-[4-(metilsulfonil)fenil]cinolina

60 Una solución del *Intermedio 5* (200 mg, 0,64 mmol) en tricloruro de fósforo (1,48 ml, 15,9 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (20 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente pH 5 mediante la adición de solución acuosa 6 M de hidróxido sódico, después la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, para producir el *compuesto del título* (223 mg, cuantitativo) como un sólido púrpura oscuro, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (d, J 9,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, J 9,0 Hz, 1H), 8,27-8,08 (m, 4H), 3,02 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 332,9/334,8 (M+H)⁺, RT 1,16 minutos.

INTERMEDIOS 7 Y 86-Bromo-4-cloro-3-metilcinolina y 4,6-Dicloro-3-metilcinolina

5 Una solución del *Intermedio 4* (400 mg, 1,57 mmol) en tricloruro de fósforo (2,49 ml, 26,7 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (20 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente pH 5 mediante la adición de solución acuosa 6 M de hidróxido sódico, después la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, para producir una mezcla inseparable 65:35 de los *compuestos del título* (366 mg, 59%) en forma de un sólido de color gris, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,46 (d, J 9,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J 9,0, 2,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 256,8/258,0 (M+H)⁺, RT 1,28 minutos; y 212,9/214,9 (M+H)⁺ RT 1,25 minutos.

INTERMEDIO 92-[5-(4-Cloro-3-metilcinolin-6-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol

20 Una solución de una mezcla 65:35 de los *Intermedios 7 y 8* (366 mg, 0,92 mmol) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (245 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,39 ml, 2,78 mmol) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂.DCM (38 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-100 % EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (223 mg, 77%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,37 (s, 2H), 8,67 (d, J 9,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, J 9,0, 2,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). LCMS (ES⁺) 315,0/317,0 (M+H)⁺, RT 1,08 minutos.

INTERMEDIO 106-Cloro-3-metil-4-(2-metilfenoxi)cinolina

30 A una solución enfriada (0 °C) de 2-metilfenol (44 µl, 0,43 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 20 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, antes de la adición del *Intermedio 8* (90 mg, 0,39 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h, luego se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml), se diluyó además con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-50% EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (91 mg, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,50 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,10-6,94 (m, 2H), 6,23-6,11 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 284,9/287,0 (M+H)⁺, RT 1,45 minutos.

INTERMEDIO 112-Cloro-4-[4-(metanosulfonyl)fenil]benzaldehído

45 Una mezcla de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (5,00 g, 22,8 mmol) y ácido 4-(metanosulfonyl)borónico (4,56 g, 22,8 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (34,6 ml, 69,2 mmol) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂.DCM (930 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 30-100% EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (4,0 g, 58%) en forma de un sólido de color naranja. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 10,53 (d, J 1,0 Hz, 1H), 8,09-8,02 (m, 3H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,70 (d, J 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 3,11 (s, 3H).

INTERMEDIO 124-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-2-(prop-1-inil)benzaldehído

60 Una solución del *Intermedio 11* (2,61 g, 8,77 mmol) en tolueno (60 ml) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (486 mg, 0,42 mmol), seguido de tributil(1-propinil)estaño (4,00 ml, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., después se vertió en solución acuosa saturada de fluoruro potásico (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-100 %

EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (3,06 g, 52%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 10,56 (d, *J* 1,0 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 8,00 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,75 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* 8,0, 1,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LCMS (ES^+) 299,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), RT 1,63 minutos.

5 INTERMEDIO 13

{4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-2-(prop-1-inil)fenil}metanol

A una suspensión enfriada (0 °C) del *Intermedio 12* (2,56 g, 8,58 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) se añadió borohidruro sódico (649 mg, 17,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante 1 h, después se interrumpió con agua (15 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), después se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío, para producir el *compuesto del título* (2,59 g, 85%) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,02-7,98 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 4,86 (d, *J* 6,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

INTERMEDIO 14

1-(Azidometil)-4-[4-(metanosulfonyl)fenil]-2-(prop-1-in-1-il)benzeno

A una solución del *Intermedio 13* (2,59 g, 6,9 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,55 ml, 10,3 mmol), seguido de difenilfosforil azida (1,94 ml, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 10-100 % EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (1,79 g, 79%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,03-7,99 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,69 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,46 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

30 INTERMEDIO 15

4-Yodo-3-metil-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]isoquinolina

A una solución enfriada (-78 °C) de reactivo de Barluenga (4,13 g, 10,8 mmol) en DCM (65 ml) se añadió complejo ácido tetrafluorobórico éter dietílico (2,93 ml, 10,8 mmol). La solución resultante se añadió lentamente a una solución enfriada (-78 °C) del *Intermedio 14* (1,79 g, 5,4 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 20-100 % EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (1,48 g, 64%) como un sólido púrpura-pardo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 9,09 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 8,01 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,83 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (s, 3H). LCMS (ES^+) 424,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), RT 1,29 minutos.

EJEMPLO 1 (MÉTODO A)

45 4-(2-Metoxibencil)-2-metilquinazolina

A una solución de 4-cloro-2-metilquinazolina (100 mg, 0,56 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg, 0,03 mmol) en THF (7 ml) se añadió cloruro de 2-metoxibencilcinc (0,5 M en THF, 2,02 ml, 1,01 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h, después se enfrió a t.a. y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 ml). El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0-100 % EtOAc/heptano), para producir el *compuesto del título* (95 mg, 64%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,13 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 8,01-7,88 (m, 1H), 7,79 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). LCMS (ES^+) 265,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), RT 1,45 minutos.

EJEMPLO 2

60 3-(2-Metoxibencil)quinolina

Se preparó a partir de 3-bromoquinolina (65 μl , 0,48 mmol), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (28 mg, 0,02 mmol) y cloruro de 2-metoxibencilcinc (0,5 M en THF, 1,73 ml, 0,87 mmol) en THF (7 ml) mediante el *Método A* para dar el *compuesto del título* (29 mg, 24%). δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,88 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H),

4,15 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 250,1 (M+H)⁺, RT 1,59 minutos.

EJEMPLO 3

5 4-(2-Metoxibencil)quinazolina

Se preparó a partir de 4-cloroquinazolina (100 mg, 0,61 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol) y cloruro de 2-metoxibencilcinc (0,5 M en THF, 2,19 ml, 1,10 mmol) en THF (7 ml) mediante el *Método A* para dar el *compuesto del título* (70 mg, 44 %). δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,24 (s, 1H), 8,24 (d, J 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J 8,5, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J 8,5, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,22 (td, J 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 251,0 (M+H)⁺. RT 1,43 minutos.

EJEMPLO 4

15 2-(2-Clorofenoxi)-3-metilquinoxalina

Una mezcla de 2-cloro-3-metilquinoxalina (100 mg, 0,56 mmol), 2-clorofenol (144 mg, 1,12 mmol) y carbonato potásico (929 mg, 6,72 mmol) en DMSO (5,6 ml) se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (60 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 10% de propan-2-ol en cloroformo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-100% EtOAc/heptano, seguido de 1-100% MeOH/EtOAc), después se repurificó por HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (37,5 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,03-7,99 (m, 1H), 7,73-7,58 (m, 4H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 2,80 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 271,0/273,0 (M+H)⁺, RT 1,69 minutos.

EJEMPLO 5

30 2-[(2-Metoxifenil)metil]-3-metilquinoxalina

Se preparó a partir de 2-cloro-3-metilquinoxalina (100 mg, 0,56 mmol), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg, 0,03 mmol) y cloruro de 2-metoxibencilcinc (0,5 M en THF, 2,02 ml, 1,01 mmol) en THF (8 ml) mediante el *Método A* para dar el *compuesto del título* (52 mg, 35%). δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,01-7,92 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,24 (td, J 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (td, J 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 265,0 (M+H)⁺ RT 1,55 minutos.

EJEMPLO 6

40 3-Metil-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-4-(1-feniletil)cinolina

Se preparó a partir del *Intermedio 6* (117 mg, 0,35 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (81 mg, 0,07 mmol) y cloruro de 1-feniletilcinc (0,5 M en THF, 1,27 ml, 0,64 mmol) en THF (10 ml) mediante el *Método A* para dar el *compuesto del título* (32 mg, 41%). δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,58 (d, J 9,5 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 4,99 (c, J 7,0 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,87 (d, J 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) 403,0 (M+H)⁺, RT 1,48 minutos.

EJEMPLO 7

50 4-[2-(Difluorometoxi)bencil]-3-metil-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]cinolina

Una mezcla del *Intermedio 6* (50 mg, 0,14 mmol) y 2-[[2-(difluorometoxi)-fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (64 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (214 µl, 0,43 mmol) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂.DCM (12 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 24 h. Después de este tiempo, la reacción no se completó así que se añadieron 2-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (64 mg, 0,21 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato potásico (100 µl, 0,20 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (12 mg, 0,01 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-100 % EtOAc/heptano), después se repurificó por HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (9 mg, 15%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,64 (d, J 9,0 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 3H), 7,99 (dd, J 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J 8,5 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,00 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,69 (t, J 75,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J 8,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 455,0 (M+H)⁺, RT 1,47 minutos.

EJEMPLO 8

2-[5-[3-Metil-4-(1-feniletíl)cinnolin-6-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol

5 Se preparó a partir del *Intermedio 9* (93 mg, 0,30 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (68 mg, 0,06 mmol) y cloruro de 1-feniletílcinc (0,5 M en THF, 1,06 ml, 0,53 mmol) en THF (10 ml) mediante el *Método A* para dar el *compuesto del título* (17 mg, 15 %). δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,66 (s, 2H), 8,62 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 4,99 (c, *J* 75 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,89 (d, *J* 7,5 Hz, 3H), 1,64 (s, 6H). LCMS (ES^+) 385,0 (M+H)⁺, RT 1,43 minutos.

10 **EJEMPLO 9**2-(5-[4-[2-(Difluorometoxi)bencil]-3-metilcinnolin-6-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol

15 Una mezcla del *Intermedio 9* (80 mg, 0,25 mmol) y 2-[[2-(difluorometoxi)-fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (152 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (381 μl , 0,76 mmol) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf) Cl_2 .DCM (10 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción no se completó así que se añadieron 2-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (152 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), solución acuosa 2 M de carbonato potásico (381 μl , 0,76 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 .DCM (10 mg, 0,01 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 20-100 % EtOAc/heptano), después se repurificó por HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (24 mg, 24%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,94 (s, 2H), 8,69 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,00 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* 75,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). LCMS (ES^+) 437,0 (M+H)⁺, RT 1,42 minutos.

30 **EJEMPLO 10**2-[5-[3-Metil-4-(2-metilfenoxi)cinnolin-6-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol

35 Una mezcla del *Intermedio 10* (90 mg, 0,32 mmol) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (100 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (474 μl , 0,95 mmol) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf) Cl_2 .DCM (13 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción no se completó así que se añadió 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (50 mg, 0,19 mmol) adicional y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0-100 % EtOAc/heptano), después se repurificó por HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (56 mg, 46%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,94 (s, 2H), 8,71 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,22 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,64 (s, 6H). LCMS (ES^+) 387,0 (M+H)⁺, RT 1,48 minutos.

45 **EJEMPLO 11**50 4-[2-(Difluorometoxi)bencil]-3-metil-6-[4-(metilsulfonil)fenil]isoquinolina

55 Una mezcla del *Intermedio 15* (70 mg, 0,16 mmol) y 2-[[2-(difluorometoxi)-fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (95 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (238 μl , 0,48 mmol) se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf) Cl_2 .DCM (6 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción no se completó así que se añadió 2-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (95 mg, 0,32 mmol) adicional y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. Para empujar la reacción a completarse, se añadieron 2-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (95 mg, 0,32 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato potásico (238 μl , 0,48 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 .DCM (6 mg, 0,01 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. Se añadieron 2-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (95 mg, 0,32 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato potásico (238 μl , 0,48 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 .DCM (6 mg, 0,01 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 30-100 % EtOAc/heptano), después se repurificó por HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (19 mg, 29%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3)

9,22 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,70 (t, *J* 74,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 454,0 (M+H)⁺, RT 1,52 minutos.

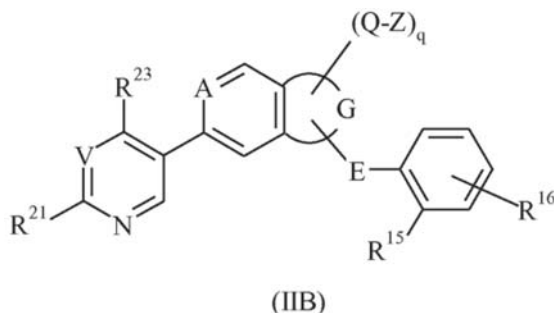
5 **EJEMPLO 12**

3-Metil-6-[4-(metilsulfbnil)fenil]-4-(1-feniletil)isoquinolina

10 Se preparó a partir del *Intermedio 15* (200 mg, 0,47 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (109 mg, 0,09 mmol) y cloruro de 1-feniletilcinc (0,5 M en THF, 1,70 ml, 0,85 mmol) en THF (10 ml) mediante el *Método A* para dar el *compuesto del título* (31 mg, 28 %). δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 9,14 (s, 1H), 8,01 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 5,03 (c, *J* 7,0 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,86 (d, *J* 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) 402,0 (M+H)⁺, RT 1,55 minutos.

REIVINDICACIONES

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



5

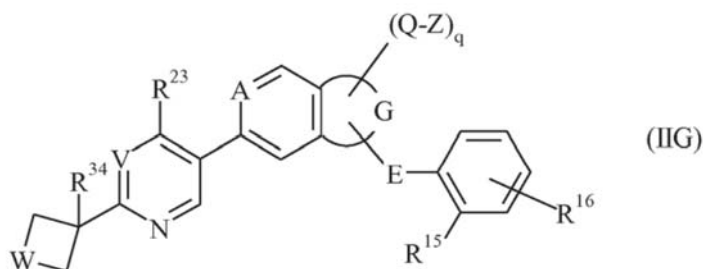
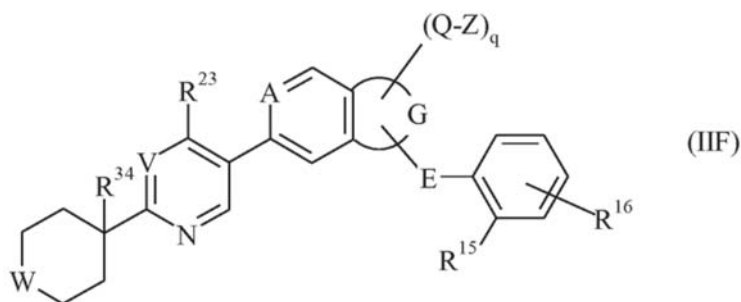
en donde

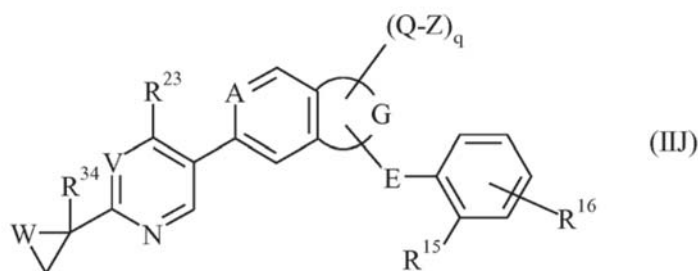
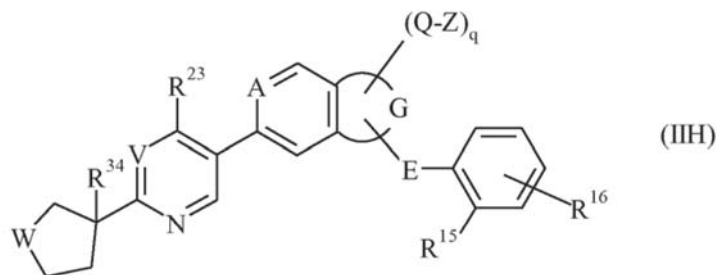
- q es cero o 1;
 A representa C-R² o N;
 G representa el residuo de un anillo heteroaromático de seis miembros seleccionado entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;
 E representa -O-, -CH₂- o -CH(CH₃)-;
 Q representa -CH₂-;
 Z representa hidrógeno o metilo;
 V representa C-R²² o N;
 R² representa hidrógeno o halógeno;
 R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o difluorometoxi;
 R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi o amino;
 R²¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆ alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo C₁₋₆ y [alquil C₁₋₆][*N*-alquil C₁₋₆]sulfoximinilo;
 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y
 R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆.

30

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

3. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIF), (IIG), (IIH) o (IIJ) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:





5 en donde

W representa C(R³²)(R³³);

10 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 o [alquil C₁₋₆][N-alquil C₁₋₆]sulfoximinilo;

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

15 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilamino C₁₋₆; y

c, A, G, E, Q, Z, V, R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se definen en la reivindicación 1.

20 4. Un compuesto según la reivindicación 3 en donde R³⁴ representa hidrógeno, fluoro o hidroxilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R¹⁵ representa difluorometoxi.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

25 2-{5-[3-metil-4-(1-feniletil)cinolin-6-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol;
2-(5-{4-[2-(difluorometoxi)bencil]-3-metilcinolin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol; y
2-{5-[3-metil-4-(2-metilfenoxi)cinolin-6-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol.

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

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

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

40 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 que comprende además un ingrediente farmacéuticamente activo adicional.