

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 491**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14809008 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3080126**

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

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321737

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

31.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;
KROEPLIEN, BORIS;
LOWE, MARTIN ALEXANDER y
PORTER, JOHN ROBERT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 751 491 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol condensados, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de purina sustituidos farmacológicamente activos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α , y son, por consiguiente, beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, dolor y trastornos nociceptivos, trastornos cardiovasculares, 10 trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

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

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

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

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

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

Sin embargo, nada del estado de la técnica disponible hasta la fecha, desvela o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de purina como se proporciona por la presente invención.

Los compuestos según la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se prueba en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se prueban en ese ensayo, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, normalmente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferentemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una cifra de CI₅₀ *más baja* indica un *compuesto más activo*). 55 60

Ciertos compuestos según la presente invención neutralizan potentemente la actividad de TNF α en una línea celular indicadora derivada de HEK-293 comercialmente disponible conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta última es una línea celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo IFN β fusionado con cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula en un modo dependiente de la concentración por TNF α . Cuando se prueba en el bioensayo de 65

HEK-293, también denominado en el presente documento el ensayo de gen indicador, ciertos compuestos de la presente invención presentan un valor de CI_{50} de 50 μM o menos, generalmente de 20 μM o menos, normalmente de 5 μM o menos, normalmente de 1 μM 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 apreciará que una cifra de CI_{50} *más baja* indica un *compuesto más activo*).

El documento de patente JP2004217582 trata compuestos derivados de 9H-purina que tienen una actividad inhibidora de la producción de TNF- α y una actividad inhibidora de PDE4.

El documento de patente GB2276383 trata de compuestos que tienen actividad de antagonista de endotelina y, por tanto, son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

El documento de patente WO2012160030 trata de derivados de piridin-2(1H)-ona útiles como inhibidores de cinasas de Janus (JAK).

El documento de patente EP2397482 trata de derivados de heteroarilimidazolona como inhibidores de JAK.

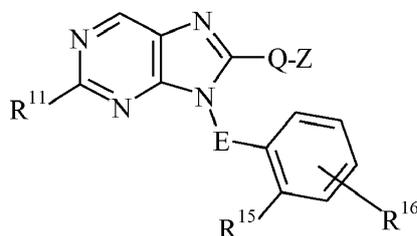
El documento de patente US2007060598 trata de compuestos de aminopurina útiles en el tratamiento de diversas enfermedades.

El documento de patente WO2007121918 trata de compuestos derivados de purina útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades.

El documento de patente WO2012148550 trata de compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden dichos compuestos, útiles en el tratamiento de trastornos tales como cánceres.

El documento de patente WO2008115319 trata de agonistas de TLR y conjugados de los mismos útiles en vacunas y para prevenir, inhibir o tratar una variedad de trastornos que incluyen infección patógena y asma.

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



(IIA)

en donde

E representa $-CH_2-$;

Q representa $-CH_2O-$;

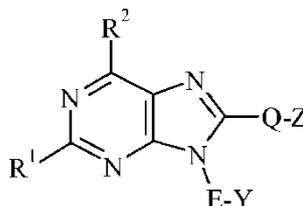
Z representa hidrógeno o metilo;

R^{11} representa morfolinilo;

R^{15} representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

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

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



(I)

en donde

- E representa un enlace covalente; o E representa $-S(O)_2-$ o $-N(R^3)-$; o E representa una cadena de alquileo C_{1-4} lineal o ramificada opcionalmente sustituida;
- Q representa un enlace covalente; o Q representa $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^4)-$, $-N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$ o $-N(R^4)S(O)_2-$; o Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida que opcionalmente comprende uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^4)-$, $-N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$ y $-N(R^4)S(O)_2-$;
- Y representa cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$ o $-Z^1-C(O)-Z^2$, cualquiera de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- Z^1 representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo;
- Z^2 representa arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo;
- R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SF_5$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^e$, $-N(SO_2R^e)_2$, $-NHSO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$, $-SO_2NR^bR^c$ o $-SO(NR^b)R^d$; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicicloalquilo 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-, heterobicicloalquil (C_{4-9})heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R^a representa alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , 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}), heteroarilo o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o
- R^b y R^c , cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos, representan azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, isoxazolidino-2-ilo, tiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo o homopiperazino-1-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y
- R^e representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

- Donde se establezca que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (IIA) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, dichos grupos estarán sin sustituir, o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (IIA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándar subyacentes a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en la presente invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico,

ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de uso en la invención llevan 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 la fórmula (IIA) anterior. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes de hidrocarburo tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como dietil éter o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de la fórmula (IIA) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

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

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

Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos desvelados en el presente documento incluyen grupos alquilo C_{1-6} de cadena lineal y ramificados, por ejemplo grupos alquilo C_{1-4} . Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal y ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi C_{1-6} ", "alquiltio C_{1-6} ", "alquil C_{1-6} -sulfonilo" y "alquil C_{1-6} -amino" se deben interpretar en consecuencia.

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

Los grupos alqueno C_{2-6} adecuados incluyen vinilo y alilo.

Los grupos alquino C_{2-6} adecuados incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

El término "cicloalquilo C_{3-7} ", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado, y pueden comprender sus análogos benzo-condensados. Los grupos cicloalquilo C_{3-7} adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

El término "bicicloalquilo C_{4-9} ", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado. Los grupos bicicloalquilo típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo.

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

Los grupos arilalquilo (C_{1-6}) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

El término "heterocicloalquilo C_{3-7} ", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo

5 adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahydropirano, cromano, tetrahydrotiopirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano y azocano.

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

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

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

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

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

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

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

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

65 Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁴)-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -S(O)₂N(R⁴)- o -N(R⁴)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alqueno C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende

opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo independientemente seleccionada de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁴)-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -S(O)₂N(R⁴)- y -N(R⁴)S(O)₂-;

Z representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquier de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Y, R¹, R², R⁴, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente.

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

R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

E, Q, Y, Z y R² son como se han definido anteriormente.

Si los compuestos según la divulgación comprenden una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, los valores típicos del mismo incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, dichas cadenas están sin sustituir, monosustituidas o disustituidas. Normalmente, dichas cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, dichas cadenas están sin sustituir. En otra realización, dichas cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, dichas cadenas están disustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alqueno que pueden estar presentes en un compuesto según la divulgación incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, carboxialcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, carboxil, benciloxicarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo y dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo.

Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alqueno que pueden estar presentes en un compuesto según la divulgación incluyen flúor, ciano, trifluorometilo, hidroxil, metoxil, carboximetoxil, amino, acetilamino, carboxil, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

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

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

En una segunda realización, E representa -S(O)₂- o -N(R³)-. En un primer aspecto de esa realización, E representa -S(O)₂-. En un segundo aspecto de esa realización, E representa -N(R³)-.

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

Generalmente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R³)-; o E representa una cadena de alqueno C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Normalmente, E representa -N(R³)-; o E representa una cadena de alqueno C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Adecuadamente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R³)-; o E representa metileno (-CH₂-), (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Generalmente, E representa -N(R³)-; o E representa metileno (-CH₂-) o (etil)metileno, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Oportunamente, E representa -N(R³)-, o metileno opcionalmente sustituido.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el enlace representado por E incluyen halógeno, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxialcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

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

10 Los valores típicos de E incluyen -N(R³)-, -CH₂-, -C(O)-, -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₂CO₂H)-, -CH(NHCOCH₃)-, -CH(CO₂bencil)-, -CH(CH₃)- y -CH(CH₂CH₃)-; o E puede representar un enlace covalente.

Los valores ilustrativos de E incluyen -CH₂- y -C(O)-.

15 Los valores adecuados de E incluyen -N(R³)- y -CH₂-. En una realización, E representa -N(R³)-. En otra realización, E representa -CH₂-.

En otra realización, E representa -C(O)-.

20 En otra realización, E representa -CH(OCH₃)-.

En una realización adicional, E representa -CH(CH₃)-. En un aspecto particular de esa realización, el enlace -CH(CH₃)- representado por E está en la configuración estereoquímica (S).

25 En una realización adicional, E representa -CH(CH₂CH₃)-.

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

30 En una segunda realización, Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁴)-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -S(O)₂N(R⁴)- o -N(R⁴)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)(NR⁴)-. En un sexto aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁴)-. En un séptimo aspecto de esa realización, Q representa -C(O)N(R⁴)-. En un octavo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁴)C(O)-. En un noveno aspecto de esa realización, Q representa -S(O)₂N(R⁴)-. En un décimo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁴)S(O)₂-.

40 En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que opcionalmente comprende uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁴)-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -S(O)₂N(R⁴)- y -N(R⁴)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 un enlace que contiene heteroátomo independientemente seleccionado de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁴)-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -S(O)₂N(R⁴)- y -N(R⁴)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 enlaces de que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁴)-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -S(O)₂N(R⁴)- y -N(R⁴)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 enlaces que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁴)-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -S(O)₂N(R⁴)- y -N(R⁴)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 uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de -O-, -S-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)- y -N(R⁴)C(O)-.

55 Normalmente, 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 opcionalmente uno o dos enlaces que contienen heteroátomo seleccionada de -O-, -S-, -N(R⁴)-, -C(O)N(R⁴)- y -N(R⁴)C(O)-.

60 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el enlace representado por Q incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y amino.

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

65 Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁴)-; 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)-,

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

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

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

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

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

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

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

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

30 En una realización, Z representa hidrógeno.

En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

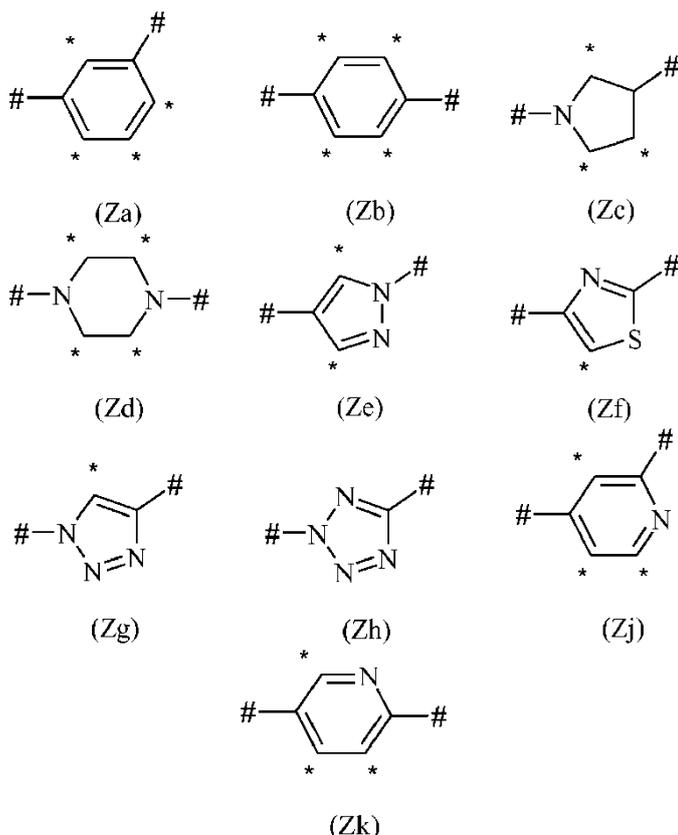
35 En una realización seleccionada, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z²,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

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

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

50 Normalmente, Z representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; o Z representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, tiazolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pirimidinilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquier de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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



5 en donde

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

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

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

20 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilen C₁₋₃-dioxo, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, dialquil (C₁₋₆)aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)aminosulfonilo, aminocarbonilamino y hidrazinocarbonilo.

25 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

30 Los valores típicos de Z² incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxopirrolidinilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, metiltiazolilo, formiltiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

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

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

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

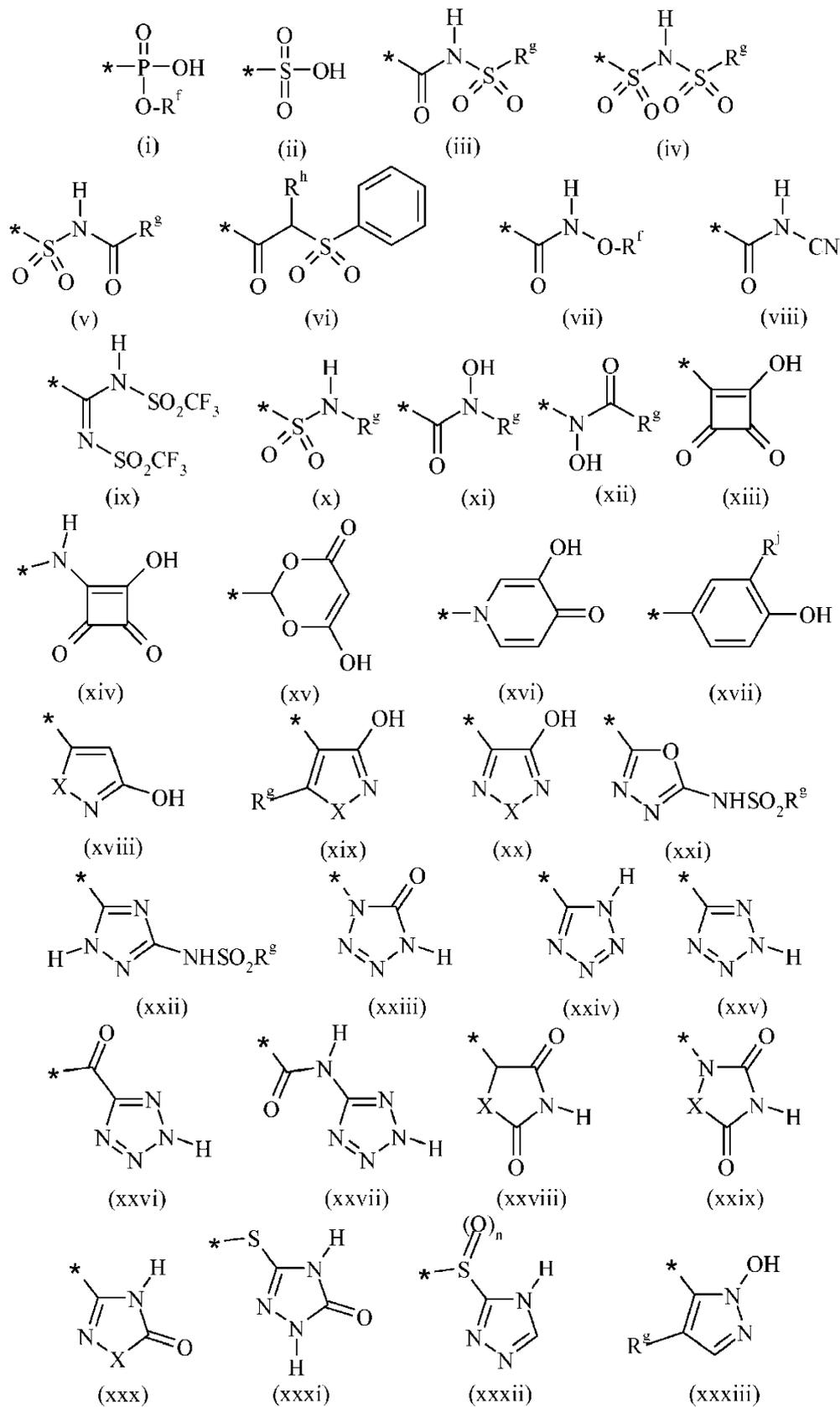
Adecuadamente, R¹ o R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil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

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹ o R² incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilen C₁₋₃-dioxo, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilalquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, hidroxi-alquil (C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-amino, alcoxi (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)amino, [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxi)alquil (C₁₋₆)amino, [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxi)alquil (C₁₋₆)amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxi-alquil (C₁₋₆)]amino, dialquil (C₁₋₆)amino-alquil (C₁₋₆)amino, *N*-[dialquil (C₁₋₆)amino-alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxi-alquil (C₁₋₆)]amino, hidroxi-alquil (C₁₋₆)cicloalquil (C₃₋₇)amino, (hidroxi)[cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)amino, oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)amino, alquil (C₁₋₆)heteroarilamino, heteroarilalquil (C₁₋₆)amino, alquil (C₁₋₆)heteroarilalquil (C₁₋₆)amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquil (C₂₋₆)carbonil]amino, alquil (C₂₋₆)carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alqueno C₃₋₆-carbonilamino, bis[alquenoil (C₃₋₆)carbonil]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[cicloalquil (C₃₋₇)carbonil]amino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquil (C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-aminocarbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, bis[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxi-alquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)amino, carboxi-cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)amino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, cicloalquil (C₃₋₇)carbonilo, fenilcarbonilo, alquil (C₂₋₆)carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, hidroxi-alquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

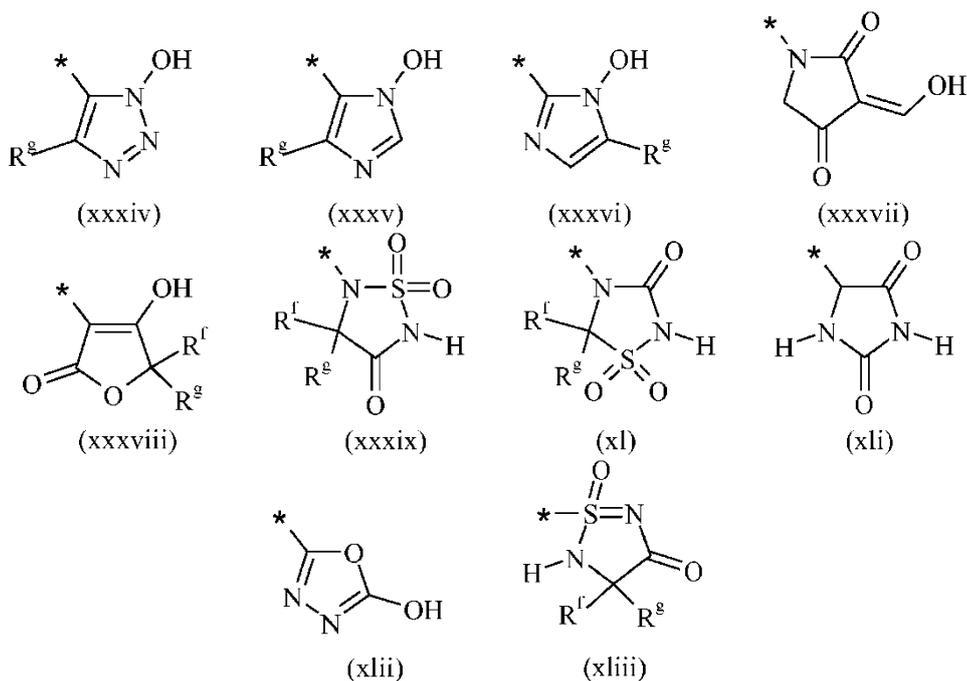
Por la expresión "isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco" se indica cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que será reconocido por un sistema biológico como que es similar a, y así capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes

se presenta por 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 por N Pemberton et al. en ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Los ejemplos típicos de isómeros de ácido carboxílico o restos de profármaco adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de la fórmula (i) a (xliii):

5



10



5 en donde

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

n es cero, 1 o 2;

X representa oxígeno o azufre;

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

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

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

R^j representa hidrógeno o halógeno.

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

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

20 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 de tetrazolilo unido a C de la fórmula (xxiv) o (xxv) como se representa anteriormente, en particular un grupo de la fórmula (xxiv) como se representa anteriormente.

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

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

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

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

Normalmente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R¹ representa halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Más generalmente, R¹ representa heterocicloalquilo (C₃₋₇), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

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

En una tercera realización, R¹ representa ciano.

En una cuarta realización, R¹ representa -CO₂R^d.

En una quinta realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R¹ representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

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

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

En una décima realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una décimo primera realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.

En una décimo segunda realización, R¹ representa heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

En una décimo tercera realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

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

En una décimo quinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiridinilpiridinil- 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 diazepanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahydrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiridinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo noveno aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

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

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

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

En una décimo novena realización, R¹ representa 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.

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

Oportunamente, R¹ representa hidrógeno, cloro, bromo, ciano o -CO₂R^d; o etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo,

isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]-pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, 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, 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, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro-[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ilustrativamente, R¹ representa morfolinilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

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

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

acetoxiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxiiisopropilpirazinilo,
 pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo,
 fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo,
 5 carboxiciclohexilpirimidinilo, 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,
 10 etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo,
 carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo,
 piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo,
 [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo,
 (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo,
 15 metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-
 butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo,
 etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo,
 oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo,
 hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo,
 20 (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo,
 hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo,
 carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo,
 hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 25 (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo,
 oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo,
 30 (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,
 35 (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,
 hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,
 40 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,
 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]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-
 50 azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-
 azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-
 azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-
 azabicciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-
 azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-
 oxabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-
 55 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-
 diazabicciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-
 azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-
 azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-
 60 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 morfolinilo.

65 Normalmente, R² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En una tercera realización, R² representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo.

5 Adecuadamente, R³ representa hidrógeno o metilo.

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

10 Adecuadamente, R⁴ representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una primera realización, R⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R⁴ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R⁴ representa etilo.

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

20 Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxil, 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilustrativamente, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilpropilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo,

65

tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 65 Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R^d incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidínilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, cualquiera de cuyos

grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

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

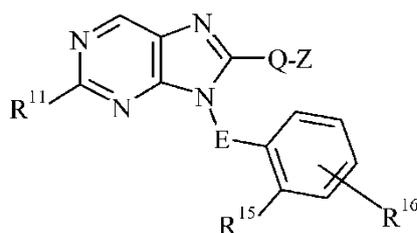
Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^e incluyen alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

30 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.

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

Una subclase de compuestos según la divulgación se representa por los compuestos de la 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 co-cristales de los mismos:

40



(IIA)

en donde

45 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 (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

50 R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilitio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, arilamino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, heterocicloalquil C₃₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo o dialquil (C₁₋

55

6)aminosulfonilo; y

E, Q y Z son como se han definido anteriormente.

5 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes
independientemente seleccionados de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆),
alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi
C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilen C₁₋₃-dioxo, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆),
alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilalquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆),
10 alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, hidroxialquil (C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-amino, alcoxi (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)amino,
[alcoxi (C₁₋₆)](hidroxialquil (C₁₋₆)amino, [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxialquil (C₁₋₆)amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]
amino, dialquil (C₁₋₆)amino-alquil (C₁₋₆)amino, N-[dialquil (C₁₋₆)amino-alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)amino,
hidroxialquil (C₁₋₆)cicloalquil (C₃₋₇)amino, (hidroxio)cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)
amino, oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)amino, alquil (C₁₋₆)heteroarilamino, heteroaril-alquil (C₁₋₆)amino, alquil
15 (C₁₋₆)heteroaril-alquil (C₁₋₆)amino, alquil C₂₋₆-carbonilamino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₂₋₆)carbonil]amino, alquil (C₂₋₆)
carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alqueno C₃₋₆-carbonilamino, bis[alqueno (C₃₋₆)carbonil]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-
[cicloalquil (C₃₋₇)carbonil]amino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonil-alquil (C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-
aminocarbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, bis[alquil (C₁₋₆)
sulfonil]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)amino, carboxi-cicloalquil (C₃₋₇)
20 alquil (C₁₋₆)amino, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, cicloalquil (C₃₋₇)carbonilo, fenilcarbonilo, alquil (C₂₋₆)
carboniloxialquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆),
morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco
Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, hidroxialquil
(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquil (C₁₋₆)
aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

25 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano,
cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo,
trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxioisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,
trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxo, etilendioxo, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo,
30 metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino,
hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxio)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino,
(hidroxio)(metoxio)(metil)propilamino, (hidroxio)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino,
(dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino,
hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxio)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino,
35 etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino,
metilpirazolilmetilamino, acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metilamino, acetilaminometilo,
etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, metoxicarbonilamino,
etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino,
butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboximetil)-
40 N-metilamino, N-(carboxietil)-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo,
isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo,
metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo,
etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo,
metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo,
45 hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo,
dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

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

55 Más generalmente, R¹¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno
o más sustituyentes.

60 Se exponen a continuación realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de la fórmula (IIA) desvelados
en el presente documento.

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

65 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 cuyos 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.

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

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

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

En una décimo tercera realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa 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 tetrahidrofuranylpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo segundo de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa azapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiadiazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

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

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

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

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

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

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

Oportunamente, R¹¹ representa cloro, bromo o ciano; o R¹¹ representa etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranylpirimidinilo, 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, 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, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Ilustrativamente, R¹¹ representa morfolinilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

45 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

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

60 Los valores seleccionados de R¹¹ incluyen cloro, bromo, ciano, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo,

hidroxiisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxiisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietyl)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxiisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxi)carbonil(ciclohexil)pirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluoroetanolpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)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, (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, carboxiozazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-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-etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-oxo-3,6-diazabicciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-

azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo.

5 Los valores ilustrativos de R¹¹ incluyen morfolinilo.

10 Normalmente, 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.

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

Los valores ilustrativos de R¹⁵ incluyen alquilo C₁₋₆.

20 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.

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

30 Los valores particulares de R¹⁵ incluyen metilo.

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

Los valores ilustrativos de R¹⁶ incluyen alquilo C₁₋₆.

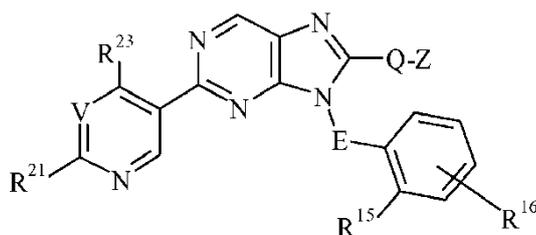
35 En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁶ representa ciano. En una cuarta 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.

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

45 Los valores particulares de R¹⁶ incluyen metilo.

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

50 Un subgrupo particular de los compuestos de la fórmula (IIA) anterior se representa por los compuestos de la 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 co-cristales de los mismos:



(IIB)

en donde

55 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), alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, alquilo (C₁₋₆)sulfonilalquilo (C₁₋₆), amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-amino, dialquilo (C₁₋₆)amino, alcoxi (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆)amino, *N*-[alquilo (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxilo-alquilo (C₁₋₆)]amino, alquilo C₂₋₆-carbonilamino, alquilo (C₂₋₆)carbonilamino-alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, *N*-[alquilo (C₁₋₆)]-*N*-[carboxilo-alquilo (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilo (C₃₋₇)amino, carboxicicloalquilo (C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, alquilo C₁₋₆-sulfonilaminoalquilo (C₁₋₆), formilo, alquilo C₂₋₆-carbonilo, alquilo (C₂₋₆)carbonilalquilo (C₁₋₆), carboxilo, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquilo (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₆-aminosulfonilo, dialquilo (C₁₋₆)aminosulfonilo, alquilo (C₁₋₆)sulfoximinilo o [alquilo (C₁₋₆)]*N*-[alquilo (C₁₋₆)]sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

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

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

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

Normalmente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquilo C₁₋₆-amino, dialquilo (C₁₋₆)amino, alcoxi (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆)amino, *N*-[alquilo (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxilo-alquilo (C₁₋₆)]-amino, *N*-[alquilo (C₁₋₆)]-*N*-[carboxilo-alquilo (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilo (C₃₋₇)amino, carboxicicloalquilo (C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, alquilo (C₂₋₆)carbonilalquilo (C₁₋₆), carboxilo, morfolinilalcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonil-alquilo (C₁₋₆) o alcoxi C₂₋₆-carbonilmetilidenilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Si R²¹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, cuyo grupo se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes.

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

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

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

Si R²¹ representa un grupo heterocicloalqueno (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridino opcionalmente sustituido.

Si R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Si R²¹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]-heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazoespiro[4.5]decano, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ilustrativamente, R²¹ representa hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), metoxi, carboxiciclobutilo, metilo, metilsulfonilo,

metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R²¹ representan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano o 2-azaespiro[3.3]heptano, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

Normalmente, R²¹ representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, fluorometilciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexano, etoxicarbonilbicyclo[3.1.0]hexano, carboxibicyclo[4.1.0]heptano, carboxibicyclo[2.2.2]octano, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxil)(metil)azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidino, tetrazolilazetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxipirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonilpirrolidino, fluorotetrahidropirano, hidroxitetrahidropirano, piperidino, difluoropiperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxil)(nitrometil)piperidino, (hidroxil)(metil)piperidino, (hidroxil)(trifluorometil)piperidino, (hidroximetil)(metil)piperidino, metilsulfonilpiperidino, oxopiperidino, (formil)(metil)piperidino, acetilpiperidino, carboxipiperidino, (carboxi)(fluoro)piperidino, (carboxi)(metil)piperidino, (carboxi)(etil)piperidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidino, (carboxi)(hidroxil)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxil)piperidino, (amino)(carboxil)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonilpiperidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidino, (metoxil)(metoxicarbonil)piperidino, (carboxil)(metoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonilpiperidino, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidino, (etoxicarbonil)(metil)piperidino, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidino, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidino, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidino, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonilmetilpiperidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidino, acetilaminosulfonilpiperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolilpiperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetilpiperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino, oxopiperazino, acetilpiperazino, carboxipiperazino, *terc*-butoxicarbonilpiperazino, carboximetilpiperazino, carboxietilpiperazino, etoxicarbonilmetilpiperazino, etoxicarboniletilpiperazino, tetrazolilmetilpiperazino, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolino, dimetilmorfolino, hidroximetilmorfolino, carboximorfolino, (carboxil)(metil)morfolino, carboximetilmorfolino, tiomorfolino, oxotiomorfolino, dioxotiomorfolino, carboxiazepano, carboxioxazepano, oxidiazepano, (metil)(oxo)diazepano, dioxotiadiazepano, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, (carboxil)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptano, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano, (hidroxil)(metil)(oxo)-2-

oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo o (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo.

Se exponen a continuación realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de la fórmula (IIB) desvelados en el presente documento. En una realización particular, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R²¹ representa hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

Generalmente, R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Adecuadamente, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

Normalmente, 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.

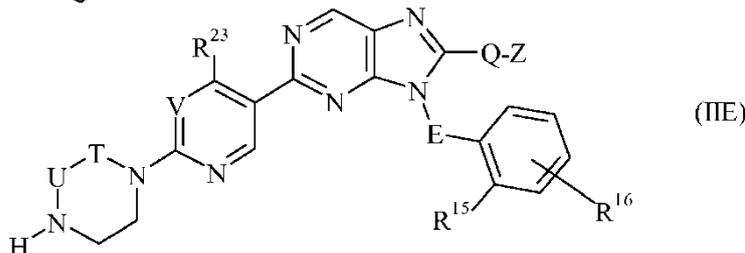
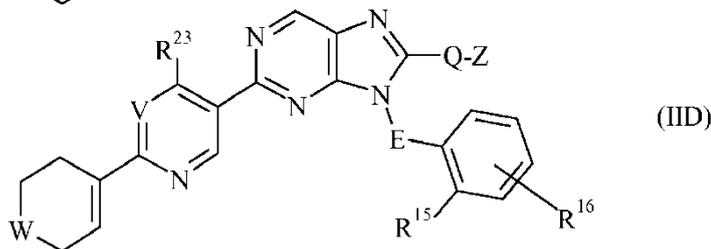
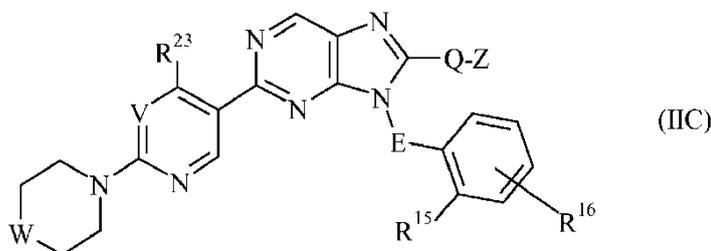
Generalmente, R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

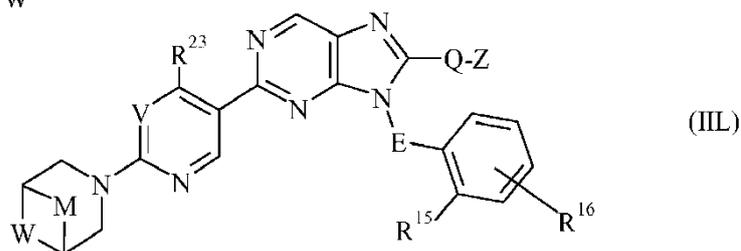
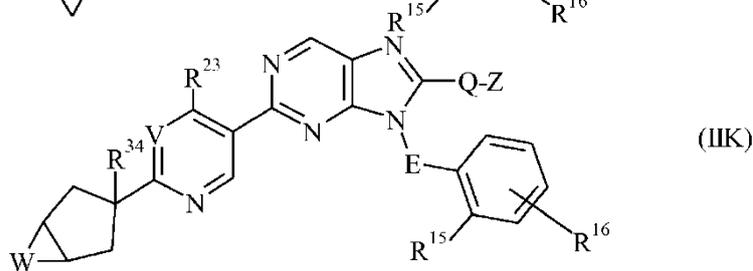
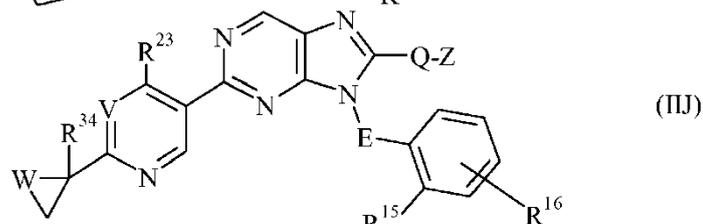
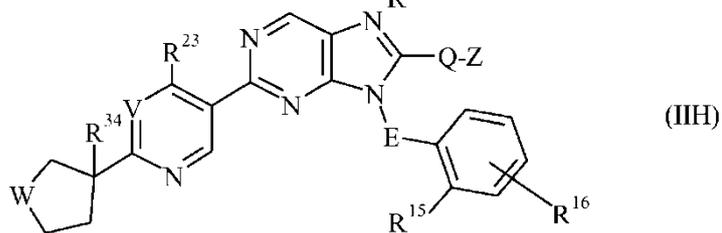
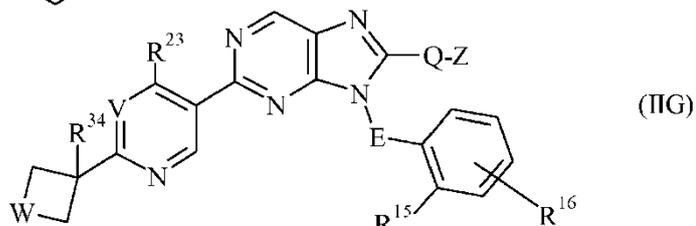
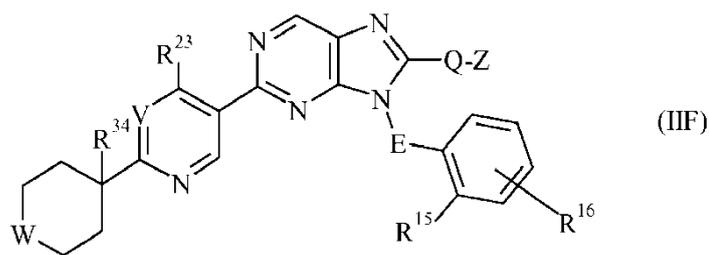
Adecuadamente, R²³ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Normalmente, 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.

Los subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB) anterior se representan por los compuestos de la 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 co-cristales de los mismos:





en donde

- 10 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 U representa C(O) o S(O)₂;
 W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁴), N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
- 15 R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilalquilo (C₁₋₆), formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo o dialquil (C₁₋₆)aminosulfonilo;
- 20 R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-sulfonilo, formilo, alquil C₂₋₆-carbonilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo,

alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]*[N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, un isómero de ácido carboxílico o resto de profármaco Ω, o -alquil (C₁₋₆)-Ω;

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

5 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino, alquil (C₂₋₆)carbonilamino, alquil (C₂₋₆)carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)sulfonilamino o -alquil (C₁₋₆)sulfonilaminoalquilo (C₁₋₆); y V, E, Q, Z, R⁴, R¹⁵, R¹⁶, R²³ y Ω son como se han definido anteriormente.

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

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

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

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

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

20 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)(NR⁴). En una sexta realización, W representa N(R³¹). En una séptima realización, W representa C(R³²)(R³³).

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

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

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

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

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

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

50 En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

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

55 Adecuadamente, R³³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

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

60 Los valores seleccionados de R³³ incluyen hidrógeno y metilo.

65 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, R^{33} representa hidroxilo. En una sexta realización, R^{33} representa hidroxialquilo (C_{1-6}). En un aspecto de esa realización, R^{33} representa hidroximetilo. En una séptima realización, R^{33} representa alcoxi C_{1-6} . En un aspecto de esa realización, R^{33} representa metoxi. En una octava realización, R^{33} representa amino. En una novena realización, R^{33} representa carboxi.

En una primera realización, R^{34} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{34} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{34} representa flúor. En una tercera realización, R^{34} representa haloalquilo (C_{1-6}). En un aspecto de esa realización, R^{34} representa fluorometilo. En una cuarta realización, R^{34} representa hidroxilo. En una quinta realización, R^{34} representa alcoxi C_{1-6} , especialmente metoxi. En una sexta realización, R^{34} representa alquiltio C_{1-6} , especialmente metiltio. En una séptima realización, R^{34} representa alquil C_{1-6} -sulfinilo, especialmente metilsulfinilo. En una octava realización, R^{34} representa alquil C_{1-6} -sulfonilo, especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R^{34} representa amino. En una décima realización, R^{34} representa alquil C_{1-6} -amino, especialmente metilamino. En una décimo primera realización, R^{34} representa dialquil (C_{1-6})amino, especialmente dimetilamino. En una décimo segunda realización, R^{34} representa alquil (C_{2-6})carbonilamino, especialmente acetilamino. En una décimo tercera realización, R^{34} representa alquil (C_{2-6})carbonilaminoalquilo (C_{1-6}), especialmente acetilaminometilo. En una décimo cuarta realización, R^{34} representa alquil (C_{1-6})sulfonilamino, especialmente metilsulfonilamino. En una décimo quinta realización, R^{34} representa alquil (C_{1-6})sulfonilaminoalquilo (C_{1-6}), especialmente metilsulfonilaminometilo.

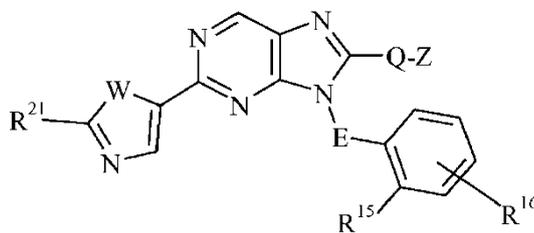
Normalmente, R^{34} representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), hidroxilo o alquil (C_{2-6})carbonilaminoalquilo (C_{1-6}).

Los valores seleccionados de R^{34} incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

Los valores particulares de R^{34} incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo y acetilaminometilo.

Adecuadamente, R^{34} representa hidrógeno o hidroxilo.

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



(IIM)

en donde

E, Q, Z, W, R^{15} , R^{16} y R^{21} son como se han definido anteriormente.

Con referencia específica a la fórmula (IIM), el número entero W es adecuadamente O, S o $N-R^{31}$, especialmente S o $N-R^{31}$.

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

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

Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos autoinmunitarios endocrinos y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (que incluye formas oligoarticulares y poliarticulares de la misma), anemia por enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o

- adulta), enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren. Los trastornos autoinmunitarios endocrinos incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunitarios específicos de órgano incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión renal aguda (LRA; que incluye LRA inducida por cisplatino), nefropatía diabética (ND), uropatía obstructiva (que incluye uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (que incluye síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por el complejo inmunitario y glomerulonefritis asociada a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA)), nefritis lúpica (NL), enfermedad por cambios mínimos, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada y pouchitis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos fibrosantes (que incluyen diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo, septicemia, fiebre, distrofia muscular (que incluye distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órgano (que incluye rechazo del aloinjerto de riñón).
- 15 Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, convulsiones y epilepsia.
- 20 Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca) y trastornos sexuales (incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). Los moduladores de la función de TNF α también pueden ser de uso en el tratamiento y/o la prevención de infarto de miocardio (véase J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).
- 25 Los trastornos metabólicos incluyen diabetes (incluyendo diabetes mellitus dependiente de insulina y diabetes juvenil), dislipidemia y síndrome metabólico.
- 30 Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía de la prematuridad), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular senil (DMS), vascularización (incluyendo vascularización de la córnea y neovascularización), oclusión de la vena retiniana, y diversas formas de uveítis y queratitis.
- 35 Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer, y complicaciones asociadas al cáncer (que incluyen complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno hematológico (que incluye leucemia y linfoma) y tumor maligno no hematológico (que incluye cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia de tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de la zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hematológico incluyen cáncer de la próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello uterino, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También se pueden usar moduladores de la función de TNF α para aumentar la seguridad del potente efecto antineoplásico de TNF (véase F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).
- 50 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención como se ha descrito anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 55 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.
- 60 Para administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración por vía oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente
- 65

aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos o conservantes no acuosos. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, aromatizantes, agentes colorantes o edulcorantes, según convenga.

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

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

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

20 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la invención también se pueden formular como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o por inyección intramuscular.

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

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

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

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

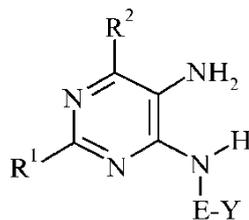
50 Para administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y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

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

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

65 Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula Z-Q-CO₂H o una sal de carboxilato del mismo (por ejemplo, una sal de carboxilato con un

metal alcalino tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de la fórmula (III):

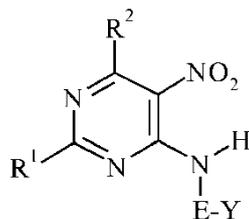


(III)

5 en donde E, Q, Y, Z, R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

La reacción se puede realizar ventajosamente en presencia de un reactivo de acoplamiento a péptido tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), normalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano. El producto así obtenido se trata adecuadamente con un ácido, idealmente un ácido orgánico tal como ácido acético, o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, normalmente a una temperatura elevada.

15 Los productos intermedios de la fórmula (III) anterior se pueden preparar reduciendo un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

20 en donde E, Y, R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

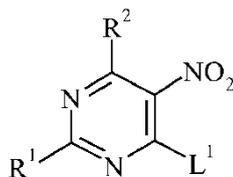
La transformación se efectúa convenientemente por hidrogenación catalítica del compuesto (IV), que normalmente comprende tratar el compuesto (IV) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbono.

25 Alternativamente, la reducción del compuesto (IV) se puede efectuar mediante tratamiento con hierro elemental o cinc, o paladio sobre carbón vegetal, en presencia de formiato de amonio.

30 Alternativamente, la reducción del compuesto (IV) se puede efectuar mediante tratamiento con cloruro de estaño (II), normalmente a una temperatura elevada en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico.

Los productos intermedios de la fórmula (IV) en donde E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Y-E¹-NH₂ con un compuesto de la fórmula (V):

35



(V)

en donde Y, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, E¹ representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida, y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

40

El grupo saliente L¹ es adecuadamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro.

La reacción se puede realizar ventajosamente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como etanol.

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

Se entenderá que cualquier compuesto de la fórmula (I) inicialmente obtenido de cualquiera de los procesos anteriores se puede elaborar posteriormente, cuando corresponda, en un compuesto adicional de la fórmula (I) por técnicas conocidas de la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) en donde E representa -CH₂- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH(CH₃)- mediante tratamiento con un haluro de metilo, por ejemplo yoduro de metilo, en presencia de una base tal como hexametildisilazida de litio.

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

Un compuesto de la fórmula (I) en donde -Q-Z representa -CH₂OH se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde -Q-Z representa -CH(OH)Z en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) oxidación con un agente oxidante adecuado, por ejemplo peryodinato de Dess-Martin u óxido de manganeso (IV); y (ii) tratamiento del derivado de aldehído así obtenido con un reactivo de Grignard, por ejemplo un compuesto de la fórmula Z-MgBr o Z-MgCl.

Un compuesto de la fórmula (I) en donde -Q-Z representa -CH₂OH se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde -Q-Z representa -CH(OH)CF₃ en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) oxidación con un agente oxidante adecuado, por ejemplo peryodinato de Dess-Martin u óxido de manganeso (IV); y (ii) tratamiento del derivado de aldehído así obtenido con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio.

Un compuesto de la fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede alquilar mediante tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, normalmente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede alquilar mediante tratamiento con el tosilato de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidruro de sodio, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Un compuesto de la fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede metilar mediante tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio.

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

Un compuesto de la fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde el átomo de nitrógeno se sustituye por alquil C₁₋₆-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, mediante tratamiento con el cloruro de alquil C₁₋₆-sulfonilo apropiado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquil C₁₋₆-sulfónico apropiado, por ejemplo anhídrido metanosulfónico, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

- 5 Un compuesto de la fórmula (I) sustituido con amino (-NH₂) se puede convertir en el compuesto correspondiente sustituido con alquil C₁₋₆-sulfonilamino, por ejemplo metilsulfonilamino, o bis[alquil (C₁₋₆)sulfonil]amino, por ejemplo bis(metilsulfonil)amino, mediante tratamiento con el haluro de alquil C₁₋₆-sulfonilo apropiado, por ejemplo un cloruro de alquil C₁₋₆-sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo. Similarmente, un compuesto de la fórmula (I) sustituido con hidroxilo (-OH) se puede convertir en el compuesto correspondiente sustituido con alquil C₁₋₆-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, mediante tratamiento con el haluro de alquil C₁₋₆-sulfonilo apropiado, por ejemplo un cloruro de alquil C₁₋₆-sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo.
- 10 Un compuesto de la fórmula (I) que contiene el resto -S- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- mediante tratamiento con ácido 3-cloroperoxisulfónico. Asimismo, un compuesto de la fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- mediante tratamiento con ácido 3-cloroperoxisulfónico. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I) que contiene el resto -S- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- mediante tratamiento con Oxone® (peroximonosulfato de potasio).
- 15 Un compuesto de la fórmula (I) que contiene un átomo de nitrógeno aromático se puede convertir en el derivado de N-óxido correspondiente mediante tratamiento con ácido 3-cloroperoxisulfónico.
- 20 Un derivado de bromofenilo de la fórmula (I) se puede convertir en el derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxoazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido correspondiente mediante tratamiento con pirrolidin-2-ona u oxazolidin-2-ona, o un análogo apropiadamente sustituido de la misma. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en presencia de yoduro de cobre (I), *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base inorgánica tal como carbonato de potasio.
- 25 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido aril o heteroarilborónico apropiadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de potasio, o fosfato de potasio.
- 30 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno opcionalmente sustituido mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro; y (ii) reacción del compuesto así obtenido con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halógeno o tosilo apropiadamente funcionalizado. La etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato sódico o carbonato de potasio.
- 35 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto alquil C₂₋₆ opcionalmente sustituido mediante tratamiento con un derivado de alquino apropiadamente sustituido, por ejemplo 2-hidroxibut-3-ino. La reacción se realiza convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), normalmente en presencia de yoduro de cobre (I) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.
- 40 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el derivado de imidazol apropiadamente sustituido, normalmente en presencia de acetato de cobre (II) y una base orgánica tal como N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (TMEDA).
- 45 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-(metoxycarbonil)etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alqueno así obtenido, normalmente mediante tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, bajo una atmósfera de gas hidrógeno. La etapa (i) normalmente se efectúa en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenacetona)paladio (0), y un reactivo tal como tri(*orto*-tolil)fosfina.
- 50 En general, un compuesto de la fórmula (I) que contiene una funcionalidad -C=C- se puede convertir en el
- 55
- 60
- 65

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

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

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

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

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

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

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

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

45 Un compuesto de la fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto formilo (-CHO) mediante tratamiento con un agente oxidante tal como peryodinano de Dess-Martin. Un compuesto de la fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi mediante tratamiento con un agente oxidante tal como perrutenato de tetrapropilamonio.

50 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, cuyo sustituyente se une al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto apropiado de la fórmula R¹-H [por ejemplo, 1-(piridin-3-il)piperazina o morfolina]. La reacción se efectúa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando de aminación tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como *terc*-butóxido de sodio. Alternativamente, la reacción se puede efectuar usando diacetato de paladio, en presencia de un reactivo tal como [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio.

60 Un compuesto de la fórmula (I) que contiene un resto oxo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto etoxicarbonilmetilideno mediante tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio.

65 Un compuesto de la fórmula (IIB) en donde R²¹ representa etenilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IIB) en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con viniltrifluoroborato de

potasio. La reacción normalmente se efectúa en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), y una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

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

Un compuesto de la fórmula (IIB) en donde R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, cuyo sustituyente se une al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IIB) en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con el compuesto apropiado de la fórmula R²¹-H [por ejemplo, 2-metoxietilamina, *N*-metil-*L*-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidín-3-carboxilato de metilo, pirrolidín-3-ol, ácido pirrolidín-3-carboxílico, ácido piperidín-2-carboxílico, ácido piperidín-3-carboxílico, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, ácido 2-(piperazin-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolin-2-carboxílico, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano o un azaespiroalcano apropiadamente sustituido], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona, o piridina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

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

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

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

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

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

Ensayo de polarización de fluorescencia

Preparación del compuesto (A)

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

Preparación de conjugado de fluorescencia

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

Inhibición de la unión del conjugado de fluorescencia a TNF α

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

Cuando se probaron en el ensayo de polarización de fluorescencia, se encontró que el compuesto del ejemplo adjunto presentaba un valor de CI₅₀ de 50 μ M o mejor.

Ensayo de gen indicador***Inhibición de la activación de NF- κ B inducida por TNF α***

La estimulación de células HEK-293 por TNF α conduce a la activación de la vía NF- κ B. Se compró la línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una línea celular estable transfectada con HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo IFN β fusionado con cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de un modo dependiente de la dosis por TNF α , con una CE₅₀ de 0,5 ng/ml para TNF α humano. Se diluyeron los compuestos a partir de soluciones madre 10 mM de DMSO (concentración de ensayo final 0,3 % de DMSO) para generar una curva de diluciones sucesivas triples de 10 puntos (por ejemplo, concentración final 30.000 nM a 2 nM). El compuesto diluido se preincubó con TNF α durante 60 minutos antes de la adición a una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubó durante 18 h. La concentración de TNF α final en la placa de ensayo fue 0,5 ng/ml. Se determinó la actividad de SEAP en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por ejemplo medios de detección QUANTIBLue™ o HEK-Blue™ (InvivoGen). Se calculó el porcentaje de inhibiciones para las diluciones del compuesto entre un control de DMSO y la máxima inhibición (por compuesto de control en exceso) y un valor de CI₅₀ calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se probaron en el ensayo de gen indicador, se encontró que ciertos compuestos de los ejemplos adjuntos presentaban valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejores.

EJEMPLOS

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

Abreviaturas

DCM: diclorometano	MeOH: metanol
DMSO: sulfóxido de dimetilo	THF: tetrahidrofurano
HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio	
h: hora	M: masa
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución	
CL-EM: Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas	
ES+: Ionización positiva por electropulverización	RT: tiempo de retención

Nomenclatura

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

5 **Condiciones analíticas*****HPLC analítica***

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

PRODUCTO INTERMEDIO 1

10

2-Cloro-N-[(2,5-dimetilfenil)metil]-5-nitropiridin-4-amina

Se disolvieron 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (3,92 g, 20,3 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,35 ml, 24,4 mmoles) en THF (150 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió lentamente (2,5-dimetilfenil)metanamina (2,61 g, 19,3 mmoles), y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se retiró el disolvente bajo presión reducida, entonces se repartió la mezcla de reacción entre agua (250 ml) y acetato de etilo (150 ml). Se separó la fase orgánica y se secó con Na₂SO₄, luego se retiró el disolvente, proporcionando el *compuesto del título* (4,91 g, 82 %) como un sólido amarillo.

20 **PRODUCTO INTERMEDIO 2****N⁴-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4,5-diamina**

Se disolvió el *producto intermedio 1* (400 mg, 1,36 mmoles) en THF (13 ml) y se añadió morfolina (263 µl, 2,99 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h. Se separó por filtración el precipitado resultante y se secó. Se suspendió el sólido pálido resultante en metanol (20 ml), luego se añadieron formiato de amonio (350 mg, 5,6 mmoles) y 10 % de paladio sobre carbón vegetal (120 mg). Después de 1 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite, luego se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el aceite pálido en crudo resultante usando cromatografía ultrarrápida (DCM-DCM/MeOH 10 % de elución en gradiente) proporcionando el *compuesto del título* (227 mg, 0,73 mmoles).

EJEMPLO 135 **{9-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-2-(morfolin-4-il)purin-8-il}metanol**

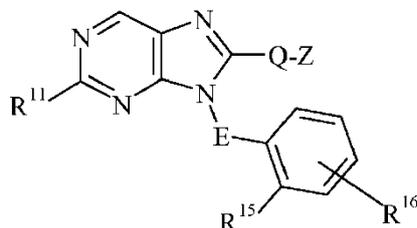
Se disolvió el *producto intermedio 2* (227 mg, 0,73 mmoles) en DCM (8 ml), luego se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (241 µl, 1,4 mmoles), ácido glicólico (111 mg, 0,87 mmoles) y HATU (305 mg, 0,80 mmoles). Después de 2 h, se añadió agua y se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a vacío y se redisolvió el aceite resultante en ácido acético (10 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 48 h, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a presión reducida, entonces se repartió el residuo entre DCM (25 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio, luego se retiró el disolvente. Se disolvió el alcohol acetilado en bruto resultante en THF (5 ml), luego se añadió LiOH (14 mg, 0,73 mmoles) en agua (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se dejó enfriar la solución resultante, luego se repartió entre DCM (25 ml) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (25 ml). Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio, luego se retiró el disolvente. Se purificó el aceite resultante usando cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 5 % de elución), luego se trituró con acetato de etilo, proporcionando el *compuesto del título* (62 mg, 23 %) como un sólido pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,71 (s, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,63 (t, 1H, *J* 5,8 Hz), 5,36 (s, 2H), 4,50 (d, 2H, *J* 5,8 Hz), 3,68-3,61 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CL-EM 354,0 (M+H)⁺, RT 1,80 minutos.

50

REIVINDICACIONES

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

5



(IIA)

en donde

- 10 E representa -CH₂-;
 Q representa -CH₂O-;
 Z representa hidrógeno o metilo;
 R¹¹ representa morfolinilo;
 R¹⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y
 15 R¹⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi o amino.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que es {9-[(2,5-dimetilfenil)-metil]-2-(morfolin-4-il)purin-8-il}metanol.

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

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

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

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