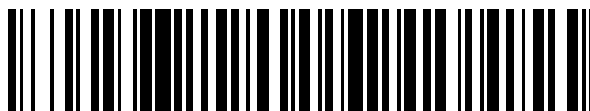


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 253**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 491/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076886**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086527**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14808659 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3080114**

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

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321730

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

08.05.2020

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)

Allé de la Recherche 60

1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

ALEXANDER, RIKKI PETER;

BROWN, JULIEN ALISTAIR;

DELIGNY, MICHAEL;

HEER, JAG PAUL;

JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;

JADOT, SOPHIE;

KROEPLIEN, BORIS;

MAC COSS, MALCOLM;

SABNIS, YOGESH ANIL;

SWINNEN, DOMINIQUE LOUIS LÉON;

VAN HOUTVIN, NATHALIE y

ZHU, ZHAONING

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 759 253 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol tricíclicos condensados como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol tricíclicos condensados y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de imidazopiridina condensados sustituidos farmacológicamente activos. En particular, la presente invención se refiere a dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina, 1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina, dihidro-1H-pirano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]piridina y tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina.

10 Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y son en consecuencia beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

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

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

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

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

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

55 Nada de la técnica anterior disponible hasta la fecha, sin embargo, divulga o sugiere la clase estructural concreta de los derivados de imidazopiridina condensados proporcionados por la presente invención.

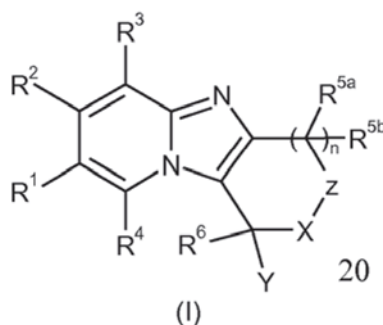
60 Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se evalúan en ese ensayo, los compuestos de la presente invención muestran un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menor, generalmente, de 20 μ M o menor, habitualmente, de 5 μ M o menor, típicamente, de 1 μ M o menor, adecuadamente, de 500 nM o menor, idealmente, de 100 nM o menor y preferentemente, de 20 nM o menor (el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*).

65 Determinados compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan potentemente la actividad de TNF α en

una estirpe celular indicadora derivada de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta es una estirpe celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFNβ condensado con cinco sitios de unión a NF-κB. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración por TNFα. Cuando se ensayan en el bioensayo de HEK-293, también denominado en el presente documento el ensayo de genes indicadores, determinados compuestos de la presente invención presentan un valor de CI₅₀ de 50 μM o menor, generalmente, de 20 μM o menor, habitualmente, de 5 μM o menor, típicamente, de 1 μM o menor, adecuadamente, de 500 nM o menor, idealmente, de 100 nM o menor y preferentemente, de 20 nM o menor (como en el caso anterior, el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*).

El documento WO2004014900 analiza benzimidazoles y benzotiazoles como inhibidores de map cinasa.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

n representa un número entero igual a 1 o 2;

Y representa, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoniloxi (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆);

X representa metileno, oxígeno o -N-H;

Z representa metileno, oxígeno o -N-H;

R¹ representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heteroaril-aril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre 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, alquilsulfinilo C₁₋₆, aril-sulfinilo, alquilsulfinil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfinil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfinil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo;

R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcocarbonilo C₂₋₆;

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR^bR^c, -S(O)₂R^a, -, -OR^a u -O(CO)-R^d -; o alquilo C₁₋₆, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalcoxycarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfinil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi;

o R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o C=N-OH; y

5 R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, o R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con halógeno; y

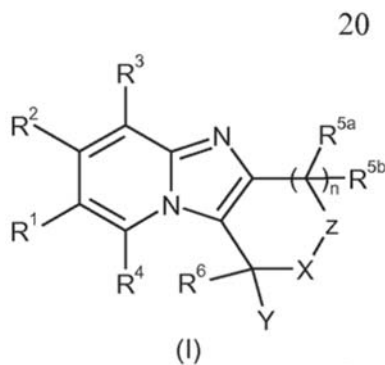
R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ u oxo;

10 R^b representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcocarbonilo C₂₋₆, dialquilamino (C₁₋₆) y alcocarbonilamino C₂₋₆;

15 R^c representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo C₂₋₆ o alcocarbonilo C₂₋₆; y

20 R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

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



25 En la que

n representa un número entero igual a 1 o 2.

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

35 X y Z representan independientemente un heteroátomo; o carbonilo, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d o -N(R^d); o una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

40 R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NH₂SO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c o -S(O)(N-R^d)R^a; 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-, bicicloalqueno (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heteroaril-aril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

50 R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)-OR^d u -

O(CO)-R^d -; alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH; y

5 R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo o ciano; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)-OR^d u -O(CO)-R^d -; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

10 R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

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

20 R^b y R^c, cuando se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo, homopiperazín-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinan-4-ilo, (oxo)tiazinan-4-ilo o (dioxo)tiazinan-4-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

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

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

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

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

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) de la invención como se definió anteriormente o un N-óxido del mismo o una sal 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.

45 Donde se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (I) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, dichos grupos estarán no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

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

55 mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, en los casos en los que los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio;

60 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 divulgación incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anterior. Dichos solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster,

65

tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.

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

También se desvelan en el presente documento profármacos de los compuestos de fórmula (I) anteriores. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula (I) que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (I). Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.
15

Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y propilo de cadena lineal o ramificada, grupos butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas, tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆" deben interpretarse en consecuencia.
20

La expresión "cadena de alquileo C₁₋₄" se refiere a una cadena de alquileo divalente lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.
25

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

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

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", 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 análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
35

La expresión "cicloalqueno C₄₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente insaturado. Los grupos cicloalqueno C₄₋₇ adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.
40

La expresión "bicicloalquilo C₄₋₉", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos bicicloalquilo C₄₋₉ típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo [3.3.1]-nonanilo.
45

Los grupos bicicloalqueno (C₄₋₉) típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexenilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos monovalentes derivados de un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos condensados. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferentemente fenilo.
50

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

La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, dihydroisoindolilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydropiranilo, cromanilo, tetrahydro-tiopiranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, azocanilo, (imino)(oxo)tiazinanilo, (oxo)tiazinanilo y (dioxo)tiazinanilo.
60

La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monosaturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado
65

entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolinilo, imidazolinilo, dihidropirano, dihidrotiopirano y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

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

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

- 20 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, en los que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados entre 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, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

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

- 35 Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, estos pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. En los casos en los que los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos.

- 40 La Fórmula (I) y las fórmulas representadas en lo sucesivo en el presente documento están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros de amida ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ hidroxiamina ($\text{N}=\text{COH}$). La Fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa.

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

- 55 Posteriormente se exponen realizaciones adicionales y aspectos de los compuestos de fórmula (I) desvelados en el presente documento. En una realización, n representa un número entero igual a 1. En otra realización, n representa un número entero igual a 2.

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

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

- 65 En una primera realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización,

Y representa cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

5 En una segunda realización, Y representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa arilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa arilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa arilo disustituido.

10 En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

15 En una cuarta realización, Y representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heteroarilo disustituido.

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

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

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

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

35 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, metilsulfoniloxi, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

40 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen cloro, flúor, ciano, metoxi, metilsulfonilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

45 Los valores típicos de Y incluyen benzociclobutenilo, fenilo, (metilsulfonil)fenilo (incluyendo 4-metilsulfonilfenilo), benzonitrilo (incluyendo 2-benzonitrilo, 3-benzonitrilo y 4-benzonitrilo), fluorofenilo (incluyendo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (incluyendo 2-cloro-fenilo, 3-clorofenilo y 4-clorofenilo), difluorofenilo (incluyendo 2,6-difluoro-fenilo), (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, 3-(difluorometoxi)fenilo y 4-(difluorometoxi)fenilo], (bis-(difluorometoxi))fenilo [incluyendo 2,5-(bis-(difluorometoxi))-fenilo] e incluyendo 2,6-(bis-(difluorometoxi))-fenilo], (difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-3-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-4-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-6-fluorofenilo y 5-(difluorometoxi)-2-fluorofenilo], (difluorometoxi)(difluoro)fenilo [(incluyendo 2-difluorometoxi-3,5-difluoro-fenilo y difluorometoxi-3,5 -difluoro-fenilo)], (cloro)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-cloro-5-(difluorometoxi) fenilo, 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo, 5-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo y 6-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo], (ciano) (difluorometoxi) [incluyendo 6-ciano-2-(difluorometoxi)-fenilo (trifluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometoxi)-fenilo], metilsulfoniloxifenilo, (cloro)(trifluorometoxi)fenilo, [incluyendo 3-cloro-6-trifluorometoxi-fenilo], (amino)(cloro)fenilo [incluyendo 5-amino-2-clorofenilo], metiltienilo [incluyendo 3-metiltien-2-ilo], metiltiazolilo (incluyendo 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo y 4-metil-1,3-tiazol-4-ilo)], (cloro)tiazolilo [incluyendo 4-cloro-1,3-tiazolilo], (cloro)(metil)tiazolilo [incluyendo 5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-ilo], dimetiltiazolilo [incluyendo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo], piridinilo [incluyendo piridin-3-ilo y piridin-4-ilo], (metil)(trifluorometil)tiazolilo [incluyendo 2-metil-4-trifluorometil-1,3-tiazolilo], (dimetoxi)pirimidinilo [incluyendo 4,6-dimetoxi-piridin-5-ilo] y (metoxi)pirazinilo [incluyendo 5-metoxipirazinilo].

65 Los valores seleccionados de Y incluyen fenilo, (metilsulfonil)fenilo, benzonitril clorofenilo, (cloro)(fluoro)fenilo,

diclorofenilo, dimetilfenilo, (trifluorometil)fenilo, (difluorometoxi)fenilo, (bis-(difluorometoxi))fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (difluorometoxi)(ciano)fenilo, (difluorometoxi)(difluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo, (cloro)(trifluorometoxi)fenilo, (cloro)(metil)tiazolilo, (cloro)tiazolilo, (metil)(trifluorometil)tiazolilo, (dimetoxi)pirimidinilo y (metoxi)pirazinilo.

5 Los valores particulares de Y incluyen (difluorometoxi)fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo y (difluorometoxi)(ciano)fenilo.

10 Los valores específicos de Y incluyen 2-difluorometoxi-fenilo, 2-difluorometoxi-5-cloro-fenilo, 2-difluorometoxi-6-cloro-fenilo, 2-difluorometoxi-6-fluoro-fenilo y 2-difluorometoxi-6-ciano-fenilo.

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

15 En una realización, X representa un enlace covalente; o un heteroátomo; o -S(O), -S(O)₂, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d, -N(R^d); o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada; y Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

20 En otra realización, X representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada; y Z representa un enlace covalente; o un heteroátomo; o -S(O), -S(O)₂, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d, -N(R^d); o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

25 En general, X representa un heteroátomo; o -S(O), -S(O)₂, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d, -N(R^d); o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada; Típicamente, X representa un heteroátomo; o -S(O), -N-R^d; o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada; En una primera realización, X representa un enlace covalente.

30 En una segunda realización, X representa un heteroátomo. En un aspecto de esa realización, X es un oxígeno. En un segundo aspecto de esa realización, X es azufre.

En una tercera realización, X representa -S(O).

En una cuarta realización, X representa -S(O)₂.

35 En una quinta realización, X representa -S(O)(N-R^d).

En una sexta realización, X representa -NC(O)R^d.

En una séptima realización, X representa -N(CO)-OR^d.

40

En una octava realización, X representa -NS(O)₂R^d.

En una novena realización, X representa -N(R^d). En un aspecto particular de esta realización, X representa -NH.

45 En una décima realización, X representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. Los valores típicos de X de acuerdo con esta realización incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. En un aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo C₁₋₄ no sustituida, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo C₁₋₄ monosustituida, lineal o ramificada. En un tercer aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo C₁₋₄ disustituida, lineal o ramificada.

En una undécima realización, X representa un carbonilo.

55 Los valores particulares de X incluyen metileno, oxígeno y -N-H.

Normalmente, Z representa un enlace covalente; o un heteroátomo; o -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d, -N(R^d); o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

60 En una primera realización, Z representa un enlace covalente. En una segunda realización, Z representa un heteroátomo. En un aspecto de esa realización, Z es un oxígeno. En un segundo aspecto, Z es azufre. En una tercera realización, Z representa -S(O). En una cuarta realización, Z representa -S(O)₂. En una quinta realización, Z representa -S(O)(N-R^d). En una sexta realización, Z representa -NC(O)R^d. En una séptima realización, Z representa -N(CO)-OR^d. En una octava realización, Z representa -NS(O)₂R^d. En una novena realización, Z representa -N(R^d). En un aspecto particular de esa realización, Z representa -NH.

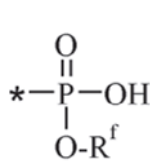
65

- En una décima realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. Los valores típicos de Z de acuerdo con esta realización incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. En un aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ no sustituida, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ monosustituida, lineal o ramificada. En un tercer aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ disustituida, lineal o ramificada.
- En una undécima realización, Z representa un carbonilo.
- Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, arilo, -C(O)R^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c-S(O)(N-R^d)R^a y -SO₂NR^bR^c.
- Los valores particulares de Z incluyen metileno, oxígeno y -N-H.
- En una realización particular, X representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada; y Z representa un enlace covalente; o un heteroátomo; o -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d o -N(R^d); o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.
- En otra realización particular, Z representa un enlace covalente; o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada; y X representa un heteroátomo, -S(O) o -N-R^d.
- Adecuadamente, R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo; -S(O)₂(N-R^d) o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquilaril (C₁₋₆-), heteroaril-heterocicloalquil (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-, heteroaril-aril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Normalmente, R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En general, R³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a o -SO₂R^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Normalmente, R³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En general, R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi; -OR^a, -SR^a, -SOR^a o -SO₂R^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Normalmente, R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En general, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En general, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Adecuadamente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Como alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH.

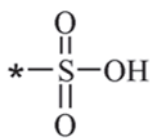
En general, R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-oxi, alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquilitio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi-amino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), [alquilitio (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquil (C₁₋₆)]aminoalquil (C₁₋₆)-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxil)cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroarilalquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)-amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquil (C₂₋₆)-carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquenoalquilamino C₃₋₆, bis[alquenoalquil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

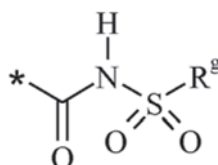
Por la expresión "resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico" se entiende cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que se reconocerá por un sistema biológico como que es similar a, y por tanto capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes se presenta por N.A. Meanwell en J. Med. Chem., 2011, 54, 2529-2591 (consultese 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 restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xiii):



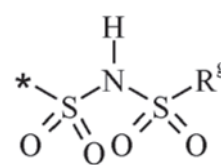
(i)



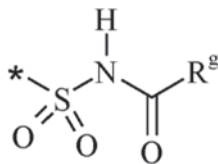
(ii)



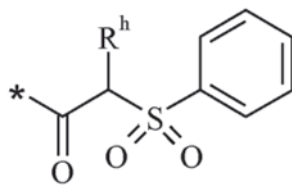
(iii)



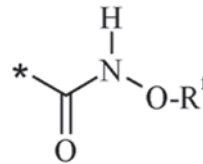
(iv)



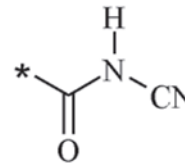
(v)



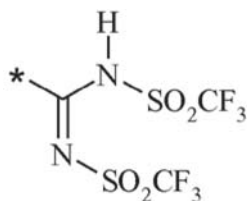
(vi)



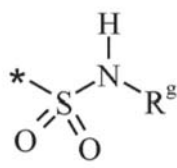
(vii)



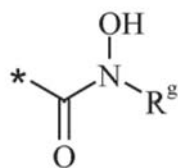
(viii)



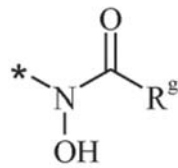
(ix)



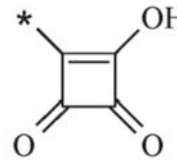
(x)



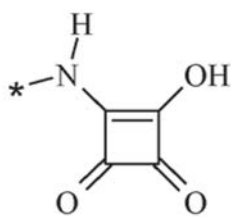
(xi)



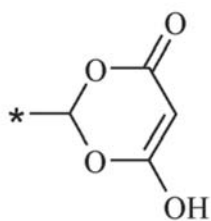
(xii)



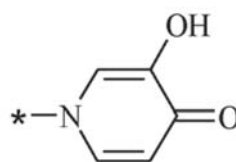
(xiii)



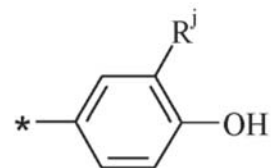
(xiv)



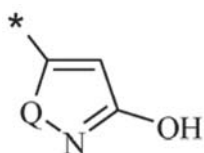
(xv)



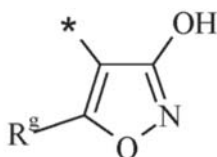
(xvi)



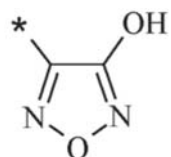
(xvii)



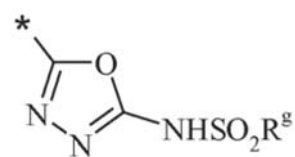
(xviii)



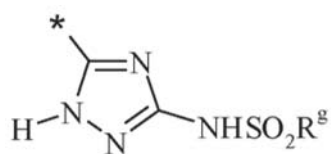
(xix)



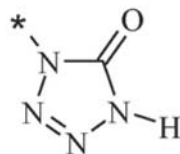
(xx)



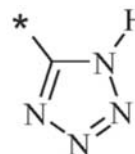
(xxi)



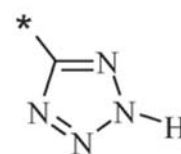
(xxii)



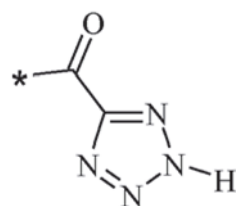
(xxiii)



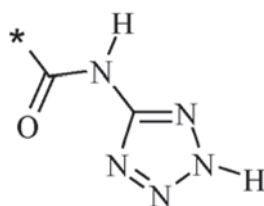
(xxiv)



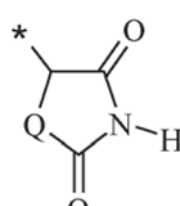
(xxv)



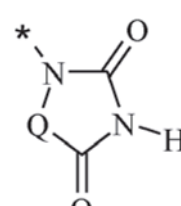
(xxvi)



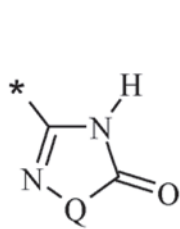
(xxvii)



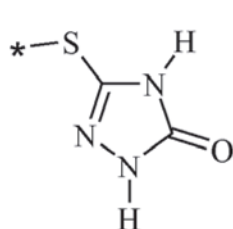
(xxviii)



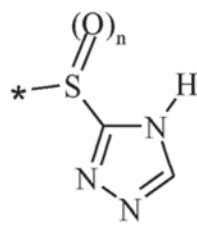
(xxix)



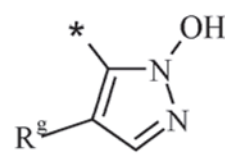
(xxx)



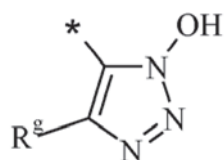
(xxx1)



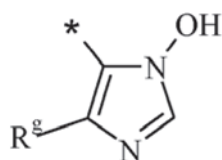
(xxx2)



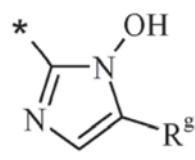
(xxx3)



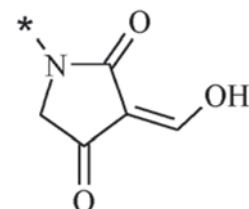
(xxx4)



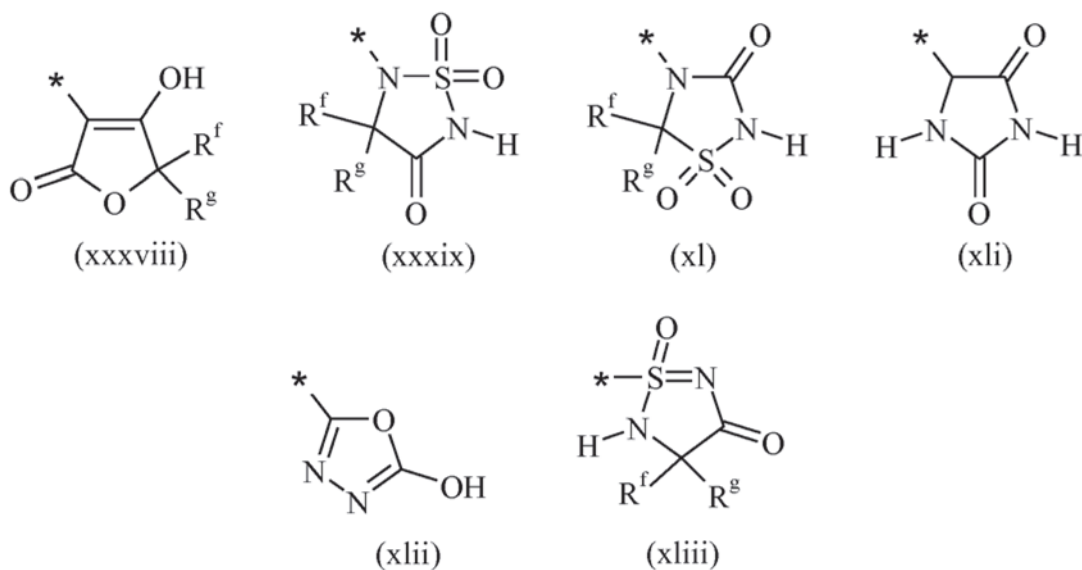
(xxx5)



(xxx6)



(xxx7)



5 en la que

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

n es cero, 1 o 2;

10

Q representa oxígeno o azufre;

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

15

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

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

R^j representa hidrógeno o halógeno.

20

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

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

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

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

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.

35

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

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

40

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

45

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

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

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclobutilo, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonietilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *tert*-butoxycarbonilamino, metoxycarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, morfoliniletoxycarbonilo, etoxycarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales de sustituyentes particulares en R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ incluyen cianoisopropilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ incluyen flúor, hidroxilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isopropilo, metoxi, etoxycarbonilo, oxo, carboxi, acetilo, metilsulfoximinilo, hidroxisopropilo, fluroisopropilo y cianoisopropilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ incluyen flúor, hidroxilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isopropilo, metoxi, etoxycarbonilo, oxo, carboxi, acetilo y metilsulfoximinilo.

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

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

Más generalmente, R¹ representa halógeno, heterocicloalquenilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heteroaril-arilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Oportunamente, R¹ representa halógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heteroaril-arilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

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

segundo aspecto, R¹ es cloro.

En una tercera realización, R¹ representa ciano.

5 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 metilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido.

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

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

20 En una octava realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ representa 2,3-dihidro-1H-isoindol opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ representa azetidino opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ representa pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

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

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

30 En una undécima 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.

35 En una duodécima realización, R¹ representa heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

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

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

50 En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹

representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimotercer aspecto de esta realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinilo opcionalmente sustituido. En un vigesimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo. En un vigesimoquinto aspecto de esta realización, R¹ representa tetrahidro-tiofenilpirazolilo. En un vigesimosexto aspecto de esta realización, R¹ representa (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigesimoséptimo aspecto de esta realización, R¹ representa (oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigesimooctavo aspecto de esta realización, R¹ representa (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.

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

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

En una decimooctava realización, R¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

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

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

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

En una vigesimosegunda realización, R¹ representa bicicloalquenil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigesimotercera realización, R¹ representa heteroaril-arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ representa triazolil-fenilo.

Apropiadamente, R¹ representa hidrógeno, cloro, bromo, ciano o -CO₂R^d; o etilo, butinilo, fenilo, triazolil-fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexil-pirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclopropilpirazolilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidrotiopiranilpirimidinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, piperazinil]hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinil-pirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofenil)pirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro[3.2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanilpirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo o ciclobutilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R¹ representa cloro, bromo, fenilo, triazolil-fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolilo, pirazolilo, piridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclopropilpirazolilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofenil)pirazolilo, (imino)(oxo)tiazinanilpirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo o ciclobutilpirimidinilo.

De manera ilustrativa, R¹ representa fenilo, triazolil-fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolilo, pirazolilo, piridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclopropilpirazolilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofenil)pirazolilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo o ciclobutilpirimidinilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquil (C₁₋₆)-sulfonil]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquil-carboniloxi (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), oxicarbonilo, alquiloxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo, carboxi, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y (ciano)alquilo C₁₋₆.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), oxicarbonilo, alquiloxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo, carboxi y alquilsulfoximinilo (C₁₋₆).

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, clorometilo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxiiisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, 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, acetoxiiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxi-carbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiamino-carbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, metilo, clorometilo, hidroximetilo, hidroxiiisopropilo, metoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, acetilaminometilo, carboxi, metoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, cianoisopropilo y fluoroisopropilo.

Los ejemplos particulares de sustituyentes en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo, metilo, clorometilo, hidroximetilo, hidroxiiisopropilo, metoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, acetilaminometilo, carboxi, metoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo y metilsulfoximinilo.

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

En una segunda realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con metilsulfonilo.

En una tercera realización particular, R¹ está sustituido con un halógeno. En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con un flúor.

En una cuarta realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfoximinilo (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con un metilsulfoximinilo.

En una quinta realización particular, R¹ está sustituido con haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con fluoroisopropilo.

En una sexta realización particular, R¹ está sustituido con cianoalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con un cianoisopropilo.

Los valores típicos de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, cloro, ciano, -CO₂R^d, metoxicarbonil-etilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutileno, clorofenilo, hidroxifenilo, metil-sulfonilfenilo, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (di-(trifluorometil))(hidroxilo)fenilo, metoxiazetidilo, metoxipirrolidilo,

(metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, (metoximetil)pirrolidinilo, cloropiridinilo, (clorometil)piridinilo, oxopiperidinilo, (carboxi)piperidinilo, 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, metilsulfonilpirazolilo, metilsulfoniletilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxiiisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, fluoro-
5 piridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxiiisopropilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfonilmetilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetil-aminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino-piridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, isopropilpirimidinilo, fluoroisopropil-pirimidinilo, hidroxiiisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxi-pirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxiiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxiiisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxi-ciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroximetilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, (metil)ciclobutildioli-pirimidinilo, carboxi-ciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexil-pirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxi-ciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenil-piridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexenilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-
10 piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metil-sulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, metilpiperazinilpiridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinil-piridinilo, (*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanil-piridinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidini-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidini-pirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidini-pirimidinilo, carboxiazetidini-pirimidinilo, (*terc*-
15 butoxicarbonil)(hidroxi)azetidini-pirimidinilo, tetrazolilazetidini-pirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxi-pirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetil-pirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluoro-tetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (hidroxi)dioxidotetrahidropiranil)pirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, difluoropiperidinil-pirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinil-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metil-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-
20 piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-
25 (metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboxi-metilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonil-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-
30 butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-
35 (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinil-pirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo, acetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, amino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinil-pirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietil-piperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetil-piperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-
40 [1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinil-pirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, diexo-tiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanil-pirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, diexo-tiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinil-pirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, isopropilmetilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-

- 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro[3.2-b]furanilpirimidinilo, 5-(metil-1H-1,2,4-triazol-3il)fenilo, dihidroisindolilo, (metilsulfonil)dihidroisindolilo, (tetrahidrotiopenil)pirazolilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinilpirimidinilo, (oxo)tiazinilpirimidinilo y (dioxo)tiazinilpirimidinilo. Los valores adicionales de R¹ incluyen cianoisopropilfenilo.
- Los valores definitivos de R¹ hidrógeno, bromo, cloro, metil-sulfonilfenilo, metoxiazetidino, metoxipirrolidino, (metoximetil)pirrolidino, (clorometil)piridinilo, (carboxi)piperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, pirazolilo, metilsulfonilpirazolilo, metilsulfoniletilpirazolilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfonilmetilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)piridinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 5-(metil-1H-1,2,4-triazol-3il)fenilo, dihidroisindolilo, (metilsulfonil)dihidroisindolilo, (tetrahidrotiofenil)pirazolilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinilpirimidinilo, (oxo)tiazinilpirimidinilo, (dioxo)tiazinilpirimidinilo, sulfoximinomorfolinilpirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo y cianoisopropilfenilo. Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, cloro, metil-sulfonilfenilo, metoxiazetidino, metoxipirrolidino, (metoximetil)pirrolidino, (clorometil)piridinilo, (carboxi)piperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, pirazolilo, metilsulfonilpirazolilo, metilsulfoniletilpirazolilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfonilmetilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)piridinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 5-(metil-1H-1,2,4-triazol-3il)fenilo, dihidroisindolilo, (metilsulfonil)dihidroisindolilo y (tetrahidrotiofenil)pirazolilo.
- Normalmente, R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi; u -OR^a; o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
- En particular, R² representa hidrógeno o halógeno.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R² incluyen alcóxicarbonilo C₂₋₆.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R² incluyen etoxicarbonilo.
- En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa ciano. En una cuarta realización, R² representa nitro. En una quinta realización, R² representa hidroxil. En una sexta realización, R² representa trifluorometilo. En una séptima realización, R² representa trifluorometoxi. En una octava realización, R² representa -OR^a. En una novena realización, R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo no sustituido. En un aspecto adicional de esa realización, R² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.
- Los valores típicos de R² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, metilo y etoxicarboniletilo.
- Los valores particulares de R² incluyen hidrógeno y flúor.
- Normalmente, R³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.
- En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³ representa flúor.
- En una tercera realización, R³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R³ representa metilo. En otro aspecto particular de esta realización, R³ representa etilo.

En una realización particular, R³ representa hidrógeno.

Normalmente, R⁴ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

5 En una primera realización, R⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R⁴ representa flúor. En una tercera realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ representa metilo. En otro aspecto particular de
10 esta realización, R⁴ representa etilo.

En una realización particular, R⁴ representa hidrógeno.

15 En general, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 Normalmente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a u -O-(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, grupo que puede estar opcionalmente sustituido.

25 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

30 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, 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, etoxi-carbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiamino-carbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

40 En una primera realización, R^{5a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5a} representa hidroxilo. En una tercera realización, R^{5a} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5a} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5a} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5a} representa -NR^bR^c. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa -NH₂. En una sexta realización, R^{5a} representa -NR^cC(O)R^d. En una séptima realización, R^{5a} representa -C(O)-NR^cR^d. En una octava realización, R^{5a} representa -NHS(O)₂R^e. En una novena realización, R^{5a} representa -S-R^a. En una décima realización, R^{5a} representa -S(O)-R^a. En una undécima realización, R^{5a} representa -S(O)₂R^a. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -S(O)₂-CH₃. En una duodécima realización, R^{5a} representa -S(O)(N-R^d)R^a. En una decimotercera realización, R^{5a} representa -S(O)₂(N-R^d). En una decimocuarta realización, R^{5a} representa -OR^a. En un aspecto de esta realización, R^a es un alquilo C₁₋₆. En un segundo aspecto de esta realización, R^a es un arilo. En un tercer aspecto de esta realización, R^a es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-R^d. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-CH₃. En una decimosexta realización, -C(O)-OR^d. En una decimoséptima realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa metilo. En una decimoctava realización, R^{5a} representa un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R^{5a} representa un heteroarilo opcionalmente sustituido.

55 En una vigésima realización, R^{5a} representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimera realización, R^{5a} representa un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido.

En una vigesimosegunda realización, R^{5a} representa ciano.

60 En general, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

65 Normalmente, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a u -O-(CO)-R^d; o

alquilo C₁₋₆, grupo que puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R^{5b} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilo carbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R^{5b} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfonilmetilo, 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, etoxi-carbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiamino-carbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil){*N*-metil}sulfoximinilo.

En una primera realización, R^{5b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5b} representa hidroxilo. En una tercera realización, R^{5b} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5b} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5b} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5b} representa -NR^bR^c. En un aspecto de esa realización, R^{5b} representa -NH₂. En una sexta realización, R^{5b} representa -NR^cC(O)R^d. En una séptima realización, R^{5b} representa -C(O)-NR^cR^d. En una octava realización, R^{5b} representa -NHS(O)₂R^e. En una novena realización, R^{5a} representa -S-R^a. En una décima realización, R^{5b} representa -S(O)-R^a. En una undécima realización, R^{5b} representa -S(O)₂R^a. En un aspecto particular de esta realización, R^{5b} representa -S(O)₂-CH₃. En una duodécima realización, R^{5b} representa -S(O)(N-R^d)R^a. En una decimotercera realización, R^{5b} representa -S(O)₂(N-R^d). En una decimocuarta realización, R^{5b} representa -OR^a. En un aspecto de esta realización, R^a es un alquilo C₁₋₆. En un segundo aspecto de esta realización, R^a es un arilo. En un tercer aspecto de esta realización, R^a es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R^{5b} representa -O-(CO)-R^d. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-CH₃. En una decimosexta realización, -C(O)-OR^d. En una decimoséptima realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^{5b} representa metilo. En una decimooctava realización, R^{5b} representa un alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R^{5b} representa un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una vigésima realización, R^{5b} representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimera realización, R^{5b} representa un alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una vigesimosegunda realización, R^{5b} representa ciano.

En particular, R^{5b} representa hidrógeno o metilo.

En una realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH.

En un aspecto de esta realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

En un segundo aspecto de esa realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un tiocarbonilo.

En otro aspecto de esa realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan -C=N-OH.

Los valores seleccionados de R^{5a} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -O-(CO)-CH₃, metilo y metoxi.

Los valores seleccionados de R^{5b} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -O-(CO)-CH₃, metilo y metoxi.

En una realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa hidrógeno. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

En otra realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa alquilo C₁₋₄, preferentemente, metilo. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

En general, R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -NHS(O)₂R^e, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d)R^a u -O-(CO)-R^d; o alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Normalmente, R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.
En una realización particular, R⁶ representa hidrógeno.

10 En una realización alternativa, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇.

En otra realización alternativa, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo C₃₋₇. En un aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un dihidrobenzofurano. En un segundo aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un 3H-benzofuranona. En un tercer aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un dihidroisoindol. En un cuarto aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman una dihidroisoindolona.

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

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

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

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

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

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

En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metoxietilo. En otra realización, R^a representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R^a representa 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. En una realización adicional, R^a representa cicloalquilo C₃₋₇. En otra realización adicional, R^a representa heterocicloalquilo C₃₋₇,

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

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

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

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

65 De manera ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-

- metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, morfolino, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, 5 tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridino, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los valores representativos de R^b incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, n-propilo, bencilo, pirrolidino o morfolinilpropilo, 10 cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcoxycarbonilo C₂₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆) y alcoxycarbonilamino C₂₋₆.
- 15 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxycarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxycarbonilamino.
- Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfino, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxycarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidino, *terc*- 20 butoxycarbonilpirrolidino y morfolinilpropilo.
- En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.
- Los valores seleccionados de R^c incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera 25 de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En un aspecto particular, R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.
- Los valores representativos de R^c incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano y 30 piperidino, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^c incluyen alquylcarbonilo C₂₋₆ y alcoxycarbonilo C₂₋₆.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^c incluyen acetilo y *terc*-butoxycarbonilo. 35
- Los valores específicos de R^c incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, acetilpiperidino y *terc*-butoxycarbonilpiperidino.
- Adecuadamente, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R^c es hidrógeno. En otra realización, R^c 40 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.
- Como alternativa, el resto -NR^bR^c puede representar adecuadamente 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, 45 homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo, homopiperazino-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinano-4-ilo, (oxo)tiazinano-4-ilo o (dioxo)tiazinano-4-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, oxo, alquylcarbonilo C₂₋₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₂₋₆, amino, alquylcarbonilamino C₂₋₆, alquylcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y aminocarbonilo. 50
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxilo, etoxycarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxycarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo. 55
- Los valores específicos del resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen azetidino-1-ilo, hidroxiazetidino-1-ilo, hidroximetilazetidino-1-ilo, (hidroxilo)(hidroximetil)azetidino-1-ilo, aminometilazetidino-1-ilo, cianoazetidino-1-ilo, carboxiazetidino-1-ilo, aminoazetidino-1-ilo, aminocarbonilazetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, aminometilpirrolidino-1-ilo, oxopirrolidino-1-ilo, acetilaminometilpirrolidino-1-ilo, *terc*-butoxycarbonilaminopirrolidino-1-ilo, oxo-oxazolidino-3-ilo, hidroxisoxazolidino-2-ilo, 60 tiazolidino-3-ilo, oxotiazolidino-3-ilo, dioxo-isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, hidroxipiperidino-1-ilo, hidroximetilpiperidino-1-ilo, aminopiperidino-1-ilo, acetilaminopiperidino-1-ilo, *terc*-butoxycarbonilaminopiperidino-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, metilpiperazino-1-ilo, metilsulfonilpiperazino-1-ilo, oxopiperazino-1-ilo, acetilpiperazino-1-ilo, etoxycarbonilpiperazino-1-ilo, oxohomopiperazino-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinano-4-ilo, (oxo)tiazinano-4-ilo o 65 (dioxo)tiazinano-4-ilo.

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

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

10 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^d incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

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

15 En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo.

20 En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R^d representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo.

25 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.

30 En una realización adicional, R^d representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

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

Los ejemplos particulares de valores seleccionados para R^d incluyen hidrógeno y metilo.

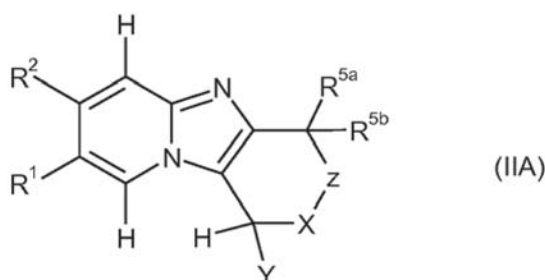
40 Adecuadamente, R^e representa alquilo C₁₋₆ o arilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

45 En una realización, R^e representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, por ejemplo, metilo o propilo, especialmente metilo. En otra realización, R^e representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^e representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^e representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En una realización adicional, R^e representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

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

Una subclase de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación se representa mediante los compuestos de fórmula (IIA) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



55

En la que

5 R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquilaril (C₁₋₆)-, 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-, heteroaril-arilo o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o ciano; o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

X y Z representan independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; -S(O) o -N(R^d); o una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

15 R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano o trifluorometilo; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d, -O(CO)-R^d -; alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

20 R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH; e

25 Y, R^a, R^b, R^c y R^d son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización particular, X representa una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

30 Z representa independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; -S(O) o -N(R^d).

En otra realización particular, Z representa una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

35 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; -S(O) o -N(R^d).

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R^{5a} y R^{5b} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-oxi, alquilendioxo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi-amino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxio)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxio)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]alquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxio)[cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroarilalquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)-amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquil (C₂₋₆)-carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquenoilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenoilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R², R^{5a} y R^{5b} incluyen flúor, cloro, clorometilo, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isobutilo, *terc*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxo, etilendioxo, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxio)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxio)-(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxio)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino,

hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxi)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales de sustituyentes particulares R², R^{5a} y R^{5b} incluyen cianoisopropilo. Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹, R², R^{5a} y R^{5b} incluyen flúor, hidroxil, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isopropilo, metoxi, etoxicarbonilo, oxo, carboxi, acetilo, metilsulfoximinilo, hidroxiiisopropilo, fluroisopropilo y cianoisopropilo.

En general, R¹ representa halógeno, heterocicloalqueno (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heteroaril-arilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R¹ representa arilo, heteroarilo, heteroarilarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo o heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

En una primera realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa bromo. En un segundo aspecto, R¹ es cloro.

En una segunda realización, R¹ representa ciano.

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

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

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

En una sexta realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ representa 2,3-dihidro-1H-isoindol opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ representa azetidino opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ representa pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R¹ representa heterocicloalqueno C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

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

En una novena realización, 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 décima realización, R¹ representa heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

En una undécima 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 un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpiridinilo
5 opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirazolilo opcionalmente sustituido.

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

10 En una decimotercera realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinil-piridinil-
15 opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa
20 realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimotercer aspecto de esta realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinilo opcionalmente sustituido. En un vigésimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidro-tiopianilpirimidinilo. En un vigésimoquinto aspecto de esta realización, R¹ representa tetrahidro-tiofenil-
25 pirazolilo. En un vigésimosexto aspecto, R¹ representa (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigésimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa (oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigésimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa un (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.

En una decimocuarta 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
40 aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletipirazolil- opcionalmente sustituido.

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

45 En una decimosexta realización, R¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimoséptima realización, R¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

50 En una decimooctava 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 decimonovena realización, R¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

55 En una vigésima realización, R¹ representa heteroaril-arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ representa triazolil-fenilo.

Apropiadamente, R¹ representa cloro, bromo, ciano; o etilo, butinilo, fenilo, triazolil-fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexil-pirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclopropilpirazolilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidrotiopianilpirimidinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro[1.2.5]tiadiazolo[2,3-

a)pirazinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinil-pirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofenil)pirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanil-pirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2,4,8-triazaespiro [4.5] decanil-pirimidinilo, 3,6-epiminfuro[3.2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo o (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Adecuadamente, R¹ representa cloro, bromo, fenilo, triazolil-fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolilo, pirazolilo, piridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutipirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclopropilpirazolilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofenil)pirazolilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo o (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. De manera
20 ilustrativa, R¹ representa fenilo, triazolil-fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolilo, pirazolilo, piridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclobutipirimidinilo, ciclopropilpirazolilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofenil)pirazolilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo o (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, 30 amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquil (C₁₋₆)-sulfonil]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquil-carbonilo (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), 35 morfolinilalcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-metilidenilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, 40 alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), oxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo, carboxi y cianoalquilo (C₁₋₆).

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, 45 alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), oxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, clorometilo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, 60 tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, metilo, clorometilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, acetilaminometilo, carboxi, metoxycarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, fluoroisopropilo y cianoisopropilo.

Los ejemplos particulares de sustituyentes en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo, metilo, clorometilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, metilsulfoximinilo, acetilaminometilo, carboxi, metoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

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

En una segunda realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con metilsulfonilo.

- 10 En una tercera realización particular, R¹ está sustituido con un halógeno. En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con un flúor.

- 15 En una cuarta realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfoximinilo (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización particular, R¹ está sustituido con metilsulfoximinilo.

En una quinta realización particular, R¹ está sustituido con haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con fluoroisopropilo.

- 20 En una sexta realización particular, R¹ está sustituido con ciano (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con un cianoisopropilo.

Los valores seleccionados de R¹ incluyen bromo, cloro, ciano, metoxicarbonil-etilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutilino, clorofenilo, hidroxifenilo, metil-sulfonilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (di-(trifluorometil))(hidroxil)fenilo, metoxiazetidino, metoxipirrolidino, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidino, (metoximetil)pirrolidino, cloropiridino, (clorometil)piridino, oxopiperidino, (carboxi)piperidino, etoxicarbonilpiperidino, metilsulfonilpiperazino, morfolino, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, metilsulfonilpirazolilo, metilsulfoniletilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridino, tetrahidropiridino, fluoropiridino, cianopiridino, metilpiridino, (ciano)(metil)piridino, dimetilpiridino, ciclopropilpiridino, trifluorometilpiridino, etenilpiridino, hidroxisopropilpiridino, hidroximetilpiridino, metoxipiridino, (metoxi)(metil)piridino, isopropoxipiridino, trifluoroetoxipiridino, (metil)-(trifluoroetoxi)piridino, metilsulfonilpiridino, metilsulfonilmetilpiridino, oxopiridino, (metil)(oxo)piridino, (dimetil)(oxo)piridino, aminopiridino, metilaminopiridino, dimetil-aminopiridino, metoxietilaminopiridino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino-piridino, metilsulfonilaminopiridino, [bis(metilsulfonil)amino]piridino, carboxipiridino, quinolino, hidroxipiridazino, pirimidino, isopropilpirimidino, fluoroisopropil-pirimidino, hidroxisopropilpirimidino, metoxipirimidino, carboxiciclobutiloxi-pirimidino, metiltiopirimidino, metilsulfonilpirimidino, oxopirimidino, aminopirimidino, dimetilaminopirimidino, metoxietilaminopirimidino, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidino, carboxiciclopentilaminopirimidino, carboxiciclopropilmetilaminopirimidino, acetoxisopropilpirimidino, etoxicarboniletilpirimidino, hidroxipirazino, hidroxisopropilpirazino, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazino, carboxi-ciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridino, ciclopropilpirimidino, 45 fluorometilciclopropilpirimidino, acetilaminometilciclopropilpirimidino, hidroximetilpirimidino, hidroxiciclobutilpirimidino, (metil)ciclobutildiol-pirimidino, carboxi-ciclopentilpirimidino, carboxiciclohexilpirimidino, (carboxi)(metil)ciclohexil-pirimidino, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidino, carboximetilciclohexil-pirimidino, etoxicarbonilciclohexilpirimidino, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidino, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidino, carboxi-ciclohexilpirazino, carboxiciclohexilmetilpirimidino, 50 carboxiciclohexenil-piridino, carboxiciclohexenilpirimidino, etoxicarbonilciclohexenilpirimidino, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridino, carboxibiciclo[3.1.0]hexenilpiridino, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidino, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidino, carboxibiciclo[4.1.0]heptanil-pirimidino, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidino, pirrolidinilpiridino, hidroxipirrolidinilpiridino, hidroxitetrahidropiridino, piperidinilpiridino, acetilpiperidinilpiridino, (carboxi)(metil)piperidinilpiridino, [(carboxi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridino, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridino, piperazinilpiridino, (metil)(piperazinil)piridino, 55 cianoetilpiperazinilpiridino, trifluoroetilpiperazinilpiridino, metilsulfonilpiperazinilpiridino, metilsulfoniletilpiperazinilpiridino, oxopiperazinilpiridino, acetilpiperazinilpiridino, (*tert*-butoxicarbonil)piperazinilpiridino, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridino, metilpiperazinilpiridino, carboximetilpiperazinilpiridino, carboxietilpiperazinilpiridino, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridino, etoxicarboniletilpiperazinilpiridino, 60 morfolinilpiridino, tiomorfolinil-piridino, (*tert*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, oxotiomorfolinilpiridino, dioxotiomorfolinilpiridino, oxidiazepanil-piridino, tetrahidropiridino, fluoroetanilpirimidino, hidroxietanilpirimidino, hidroxiazetidino-pirimidino, (hidroxil)(metil)azetidino-pirimidino, (hidroxil)(trifluorometil)azetidino-pirimidino, carboxiazetidino-pirimidino, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidino-pirimidino, tetrazolilazetidino-pirimidino, hidroxitetrahidrofuranilpirimidino, 65 hidroxipirrolidinilpirimidino, carboxi-pirrolidinilpirimidino, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidino, carboximetil-pirrolidinilpirimidino, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidino, fluoro-tetrahidropiridino, pirimidino,

hidroxitetrahidropirani pirimidinilo, (hidroxi)dioxidotetrahidropirani pirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, difluoropiperidinil-pirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinil-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metil-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboxi-metilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonil-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletioxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo, acetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, amino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinil-pirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetil-piperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, oxotiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanil-pirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxo-tiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinil-pirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfoliniletilpirazinilo, morfoliniletilpirazolilo, isopropilmetilpirazolilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazino, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-carboxi-2-oxa-5-azabicyclo-[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo-[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-triazoespiro[4.5]decanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro[3.2-b]furanil-pirimidinilo, 5-(metil-1H-1,2,4-triazol-3il)fenilo, dihidroisindolilo, (metilsulfonil)dihidroisindolilo, (tetrahidrotiofenil)pirazolilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo y (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo. Los valores adicionales de R¹ incluyen cianoisopropilfenilo.

Los valores definitivos de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, cloro, metil-sulfonilfenilo, metoxiazetidino, metoxipirrolidino, (metoximetil)pirrolidino, (clorometil)piridinilo, (carboxi)piperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, pirazolilo, metilsulfonilpirazolilo, metilsulfoniletilpirazolilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfonilmetilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)piridinilo, tetrahidropirani pirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 5-(metil-1H-1,2,4-triazol-3il)fenilo, dihidroisindolilo, (metilsulfonil)dihidroisindolilo, (tetrahidrotiofenil)pirazolilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinanilpirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, sulfoximinomorfolinilpirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo y cianoisopropilfenilo.

Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, cloro, metil-sulfonilfenilo, metoxiazetidino, metoxipirrolidino, (metoximetil)pirrolidino, (clorometil)piridinilo, (carboxi)piperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, pirazolilo, metilsulfonilpirazolilo, metilsulfoniletilpirazolilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfonilmetilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)piridinilo, tetrahidropirani pirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 5-(metil-1H-1,2,4-triazol-3il)fenilo, dihidroisindolilo, (metilsulfonil)dihidroisindolilo, (tetrahidrotiofenil)pirazolilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo y sulfoximinomorfolinilpirimidinilo.

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

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

5 En una primera realización, R^2 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^2 representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^2 representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa cloro. En una tercera realización, R^2 representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R^2 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^2 representa metilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa etilo no sustituido. En un aspecto adicional de esa realización, R^2 representa metilo monosustituido o etilo monosustituido. En una quinta realización, R^2 representa ciano.

10 Los valores típicos de R^2 incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo y etoxicarboniletilo.

Los valores particulares de R^2 incluyen hidrógeno y flúor.

15 En una primera realización, X representa un heteroátomo. En un aspecto de esa realización, X es un átomo de oxígeno. En un segundo aspecto de esa realización, X es un átomo de azufre.

En una segunda realización, X representa $-S(O)$.

20 En una tercera realización, X representa $-N(R^d)$. En un aspecto de esta realización, X representa $-NH$.

25 En una cuarta realización, X representa una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. Los valores típicos de X de acuerdo con esta realización incluyen metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. En un aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo C_{1-4} no sustituida, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo C_{1-4} monosustituida, lineal o ramificada. En un tercer aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo C_{1-4} disustituida, lineal o ramificada. En un aspecto particular de esta realización, X representa un metileno no sustituido.

30 Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , arilo, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-S(O)(N-R^d)R^a$ o $-SO_2NR^bR^c$.

35 Los valores particulares de X incluyen oxígeno, $-NH$ y metileno.

En una realización particular, X es oxígeno. En otra realización particular, X es $-NH$.

40 En una primera realización, Z representa un heteroátomo. En un aspecto de esa realización, Z es un átomo de oxígeno. En un segundo aspecto de esa realización, Z es un átomo de azufre.

En una segunda realización, Z representa $-S(O)$.

45 En una tercera realización, Z representa $-N(R^d)$. En un aspecto de esta realización, Z representa $-NH$.

50 En una cuarta realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. Los valores típicos de Z de acuerdo con esta realización incluyen metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. En un aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} no sustituida, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} monosustituida, lineal o ramificada. En un tercer aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} disustituida, lineal o ramificada. En un aspecto particular de esta realización, Z representa un metileno no sustituido.

55 Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , arilo, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-S(O)(N-R^d)R^a$ o $-SO_2NR^bR^c$.

Los valores particulares de Z incluyen oxígeno, $-NH$ y metileno.

60 En una realización particular, Z es metileno.

En una realización particular, X es oxígeno o $-NH$ y Z es metileno.

65 Normalmente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, $-NR^bR^c$, $S(O)_2R^a$, $-OR^a$ u $-O-(CO)-R^d$; o alquilo C_{1-6} , grupo que puede estar opcionalmente sustituido.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloxycarbonilo C₂₋₆, (hidroxil)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆),
5 dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi,
10 isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo,
15 metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

En una primera realización, R^{5a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5a} representa hidroxilo. En una tercera realización, R^{5a} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5a} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5a} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5a} representa -NR^bR^c. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa -NH₂. En una sexta realización, R^{5a} representa -NR^cC(O)R^d. En una séptima realización, R^{5a} representa -C(O)-NR^cR^d. En una octava realización, R^{5a} representa -NHS(O)₂R^e. En una novena realización, R^{5a} representa -S-R^a. En una décima realización, R^{5a} representa -S(O)-R^a. En una undécima realización, R^{5a} representa -S(O)₂R^a. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -S(O)₂-CH₃. En una duodécima realización, R^{5a} representa -S(O)(N-R^d)R^a. En una decimotercera realización, R^{5a} representa -S(O)₂(N-R^d). En una decimocuarta realización, R^{5a} representa -OR^a. En un aspecto de esta realización, R^a es un alquilo C₁₋₆. En un segundo aspecto de esta realización, R^a es un arilo. En un tercer aspecto de esta realización, R^a es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-R^d. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-CH₃. En una decimosexta realización, -C(O)-OR^d. En una decimoséptima realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa metilo. En una decimooctava realización, R^{5a} representa un alquililo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R^{5a} representa un heteroarilo opcionalmente sustituido.
35

En una vigésima realización, R^{5a} representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimera realización, R^{5a} representa un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido.

En una vigesimosegunda realización, R^{5a} representa ciano.

Normalmente, R^{5b} representa hidrógeno o hidroxilo; alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido.

En una primera realización, R^{5b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5b} representa hidroxilo. En una tercera realización, R^{5b} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5a} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5b} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5b} es metilo. En una sexta realización, R^{5b} representa ciano.

Los valores particulares de R^{5b} incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización alternativa particular, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

En una segunda realización alternativa particular, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un tiocarbonilo.

En una tercera realización alternativa particular, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan -C=N-OH.

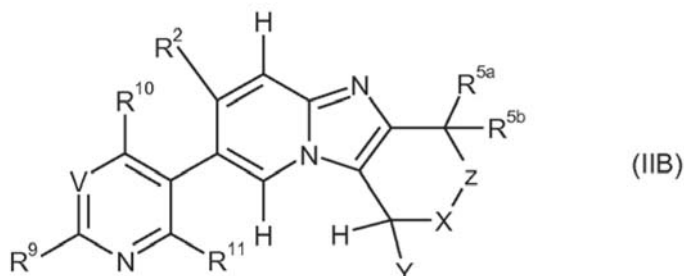
Los valores seleccionados de R^{5a} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -CO₂-CH₃, metilo y metoxi.

Los valores seleccionados de R^{5b} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo y metilo.

En una realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa hidrógeno. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

En otra realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa alquilo C₁₋₄, preferentemente, metilo. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

- 5 Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIA) anterior se representa mediante los compuestos de fórmula (IIB) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



10 en la que

V representa C-R¹² o N;

- 15 R⁹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquil-carbonilo (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo C₁₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-metilideno, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo; o R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), bicicloalqueno (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquil (C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 30 R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, -NR^bR^c u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R¹² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

- 35 X, Z, Y, R², R^{5a} y R^{5b} son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (IIA).

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

- 40 En una realización, V representa C-R¹². En otra realización, V representa N.

- Normalmente, R⁹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonil (C₂₋₆)-oxialquilo (C₁₋₆), carboxi, morfolinilalcoxicarbonilo C₁₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilideno C₂₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o alquilsulfoximinilo (C₁₋₆); o R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉), espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), bicicloalqueno (C₄₋₉) o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- Normalmente, R⁹ representa alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), carboxi, oxo o alquiloalcoxicarbonilo C₂₋₆; o R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R⁹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 En los casos en los que R⁹ representa un grupo cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexil-metilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 Cuando R⁹ representa un grupo cicloalquenilo (C₄₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Cuando R⁹ representa un grupo bicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 Cuando R⁹ representa un grupo bicicloalquenilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, un valor típico es biciclo[3.1.0]hexenilo.

25 Cuando R⁹ representa un grupo heterocicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, (imino)(oxo)tiazinano, (oxo)tiazinano o (dioxo)tiazinano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R⁹ representa un grupo heterocicloalquenilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido o 3,6-dihidropiridina.

30 Cuando R⁹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonanilo y 3,6-epimino[3,2b]-furanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 Cuando R⁹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]-heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 Cuando R⁹ representa un heteroarilo opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen triazolilo y (metil)triazolilo.

45 De manera ilustrativa, R⁹ representa hidrógeno, isopropilo, isopropilmetilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, clorometilo, metoxilo, carboxiciclobutiloxilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfoximinilo o etoxicarbonil-etilo; o R⁹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexil-metilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, tetrahidro-tiopiranilpirimidino, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro-[3.3]heptanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilo, epiminofuro[3.2-b]furanilo, (imino)(oxo)tiazinano, (oxo)tiazinano, (dioxo)tiazinano o triazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 Oportunamente, R⁹ representa clorometilo, hidroximetilo, metoxilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, fenilsulfonilo; o ciclopropilo, piperazino, piperidino, morfolino, tetrahidropirano o triazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

65 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, ciano-alquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilamino C₂₋₆,

alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, morfolinil-alcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, amino-carbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, oxo y carboxi.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, fluorometilo, cloro, bromo, ciano, cianometilo, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, acetil-aminometilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfolinil-etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilidenilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, metilo, trifluorometilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, metilsulfoximinilo, oxo y carboxi.

Normalmente, R⁹ representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, clorometilo, isopropilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxi-etil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, ciclopropilo, fluorometil-ciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilo, fluoroacetanilo, hidroxioetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxil)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidino, tetrazolil-azetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, carboxi-pirrolidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilo, carboximetilpirrolidinilo, etoxicarbonil-pirrolidinilo, fluorotetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidinilo, difluoro-piperidinilo, (ciano)(metil)piperidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilo, (hidroxil)-(metil)piperidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)piperidinilo, (hidroximetil)(metil)-piperidinilo, metilsulfonilpiperidinilo, oxopiperidinilo, (formil)(metil)piperidinilo, acetilpiperidinilo, carboxipiperidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilo, (carboxi)(metil)-piperidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilo, (carboxi)-(hidroxil)piperidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilo, (carboxi)(metoxi)-piperidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilo, carboximetilpiperidinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (etoxicarbonil)-(fluoro)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilo, (*n*-butoxicarbonil)-(metil)piperidinilo, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilo, etoxicarbonil-metilpiperidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilo, acetilaminosulfonil-piperidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilo, aminosulfonilpiperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetil-piperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, carboxipiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarboniletilpiperazinilo, (*terc*-butoxicarbonil)piperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetil-morfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetil-morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxi-azepanilo, carboxioxazepanilo, oxodiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxo-tiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, (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, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro-[2.3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo, 3,6-epiminofuro[3.2-*b*]furanil-pirimidinilo, metilsulfoximinilo, (metil)ciclobutildiol,

(imino)(oxo)tiazinanilo, (oxo)tiazinanilo. (dioxo)tiazinanilo o (metil)triazolilo.

Los valores seleccionados de R⁹ incluyen clorometilo, hidroximetilo, metoxi, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, piperazinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinilo), tetrahidropiranilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, morfolinilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazolilo, metilsulfoximinilo, hidroxiisopropilo, fluoroisopropilo y cianoisopropilo.

Los valores ilustrativos de R⁹ incluyen clorometilo, hidroximetilo, metoxi, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, piperazinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinilo), tetrahidropiranilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, morfolinilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazolilo y metilsulfoximinilo.

En una realización, R¹⁰ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁰ representa halógeno. En una tercera realización, R¹⁰ representa ciano. En una cuarta realización, R¹⁰ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁰ representa hidroxilo. En una sexta realización, R¹⁰ representa -NR^bR^c. En un aspecto de esta realización, R¹⁰ representa -NH₂. En una séptima realización, R¹⁰ representa -OR^a. En un aspecto de esa realización, R¹⁰ representa metoxi. En una octava realización, R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁰ representa metilo. En una novena realización, R¹⁰ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁰ representa metilsulfonilo.

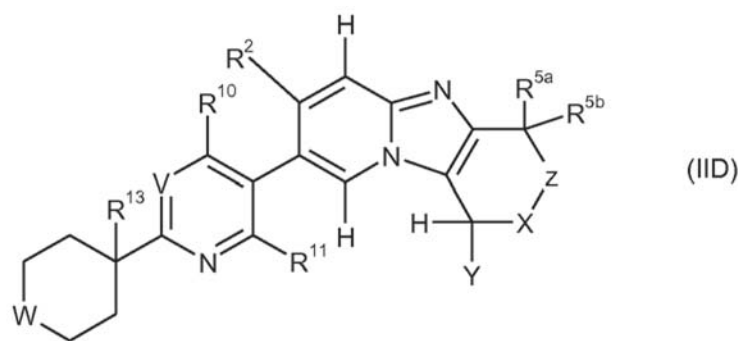
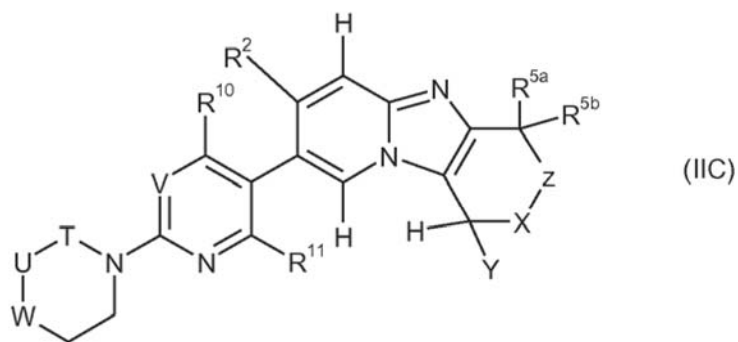
En una realización, R¹¹ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹¹ representa halógeno. En una tercera realización, R¹¹ representa ciano. En una cuarta realización, R¹¹ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹¹ representa hidroxilo. En una sexta realización, R¹¹ representa -NR^bR^c. En un aspecto de esta realización, R¹¹ representa -NH₂. En una séptima realización, R¹¹ representa -OR^a. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa metoxi. En una octava realización, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa metilo. En una novena realización, R¹¹ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa metilsulfonilo.

Los valores particulares de R¹⁰ y R¹¹ incluyen hidrógeno, metilo y metilsulfonilo.

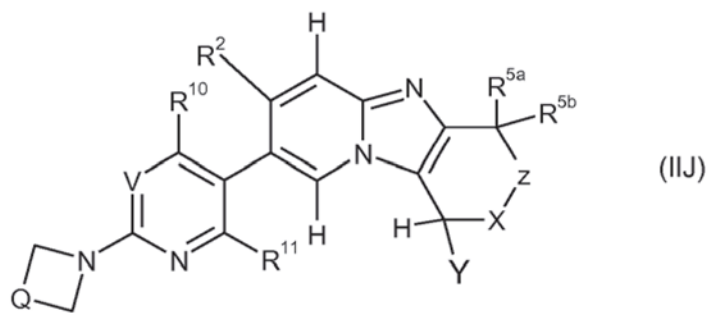
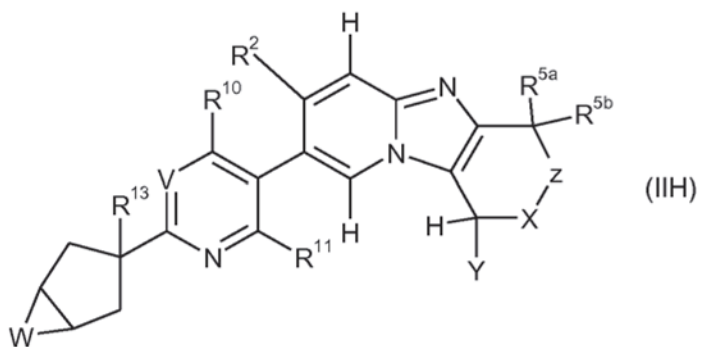
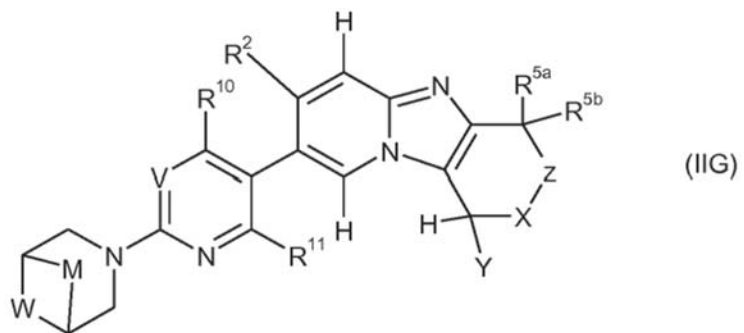
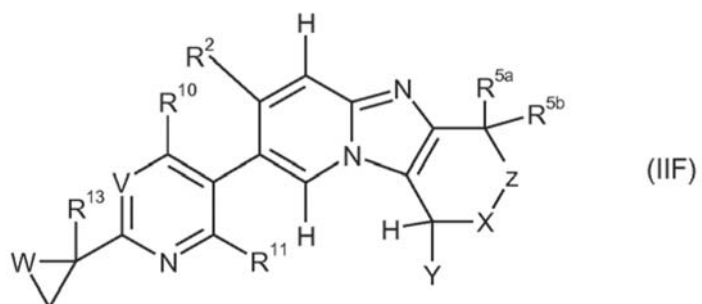
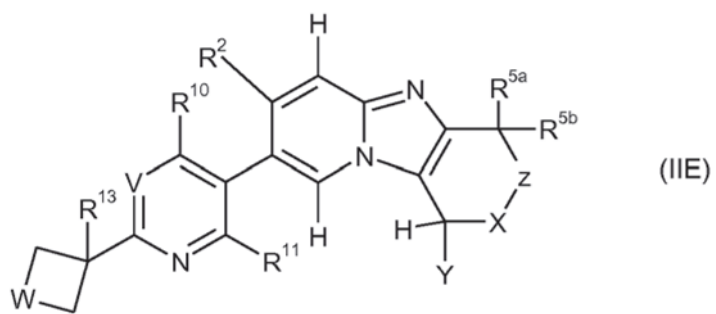
En general, R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

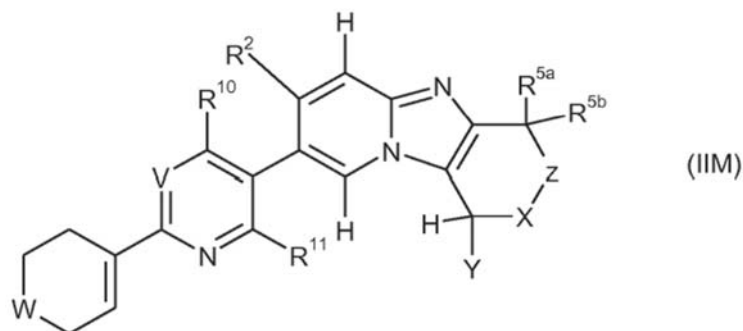
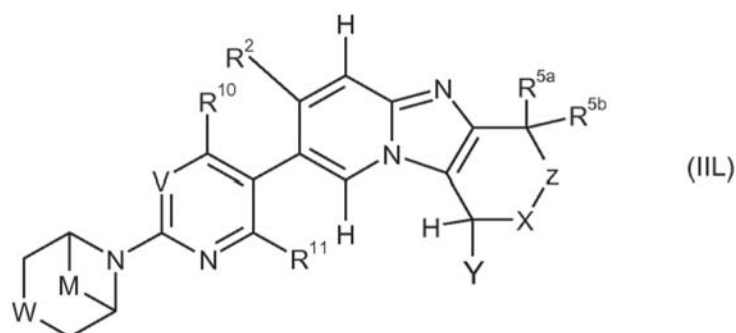
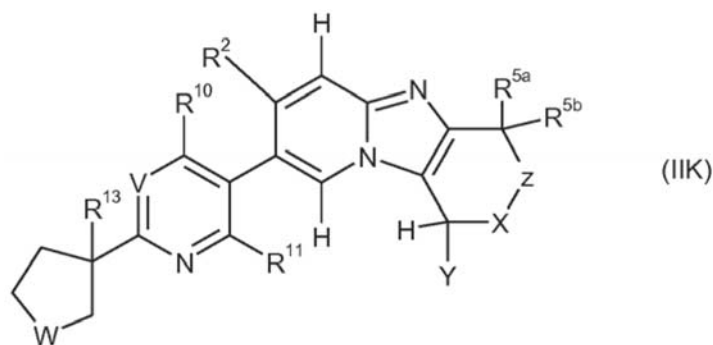
Los valores particulares de R¹² incluyen hidrógeno y metilo.

Subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB) anterior se representan por los compuestos de fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK), (IIL), (IIM) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



40





5

en la que

10

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂;U representa C(O) o S(O)₂;W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R¹⁴), S(O)(N-R^d) o C(R¹⁵)(R¹⁶);

15

-M- representa -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-W-CH₂-;Q representa C(R¹⁵)(R¹⁶);

20

R¹³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxil, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquil (C₁₋₆)-amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆) o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆);

25

R¹⁴ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxil, carboxialquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo o dialquilamino (C₁₋₆)-sulfonilo;

30

R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, carboxil, carboxialquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)] [N-alquil (C₁₋₆)] sulfoximinilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento o -alquil (C₁₋₆)-Ω;

R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino o carboxi; y

V, Y, X, Z, R², R^{5a}, R^{5b}, R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido anteriormente.

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

10 En una realización, T representa -CH₂-. En una segunda realización, T representa -CH₂CH₂-.
En una realización, U representa C(O). En otra realización, U representa S(O)₂.

En general, W representa O, S(O)₂, S(O)(N-R^d), N(R¹⁴) o C(R¹⁵)(R¹⁶).

15 Normalmente, W representa O, N(R¹⁴) o C(R¹⁵)(R¹⁶).

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 N(R¹⁴). En un aspecto particular de esta realización, W representa -NH. En una sexta realización, W representa C(R¹⁵)(R¹⁶). En una séptima realización, W representa S(O)(N-R^d). En un aspecto particular de esa realización, W representa S(O)(NH).

20 En una realización, -M- representa -CH₂-. En una segunda realización, -M- representa -CH₂CH₂-. En una tercera realización, M representa CH₂-W-CH₂. En un aspecto de esa realización, M representa CH₂-O-CH₂. En un segundo aspecto de esa realización, M representa CH₂-S(O)(N-R^d)-CH₂. En un tercer aspecto de esa realización, M representa CH₂-S-CH₂. En un cuarto aspecto de esa realización, M representa CH₂-S(O)-CH₂. En un quinto aspecto de esa realización, M representa CH₂-S(O)₂-CH₂. En un sexto aspecto de esa realización, M representa CH₂-N(R¹⁴)-CH₂. En un séptimo aspecto de esa realización, M representa CH₂-C(R¹⁵)(R¹⁶)-CH₂.

30 En una primera realización, R¹³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹³ representa flúor. En una tercera realización, R¹³ representa haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹³ representa fluorometilo. En otro aspecto de esa realización, R¹³ representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R¹³ representa hidroxilo. En una quinta realización, R¹³ representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metoxi. En una sexta realización, R¹³ representa alquiltio C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metiltio. En una séptima realización, R¹³ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfonilo. En una octava realización, R¹³ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfonilo. En una novena realización, R¹³ representa amino. En una décima realización, R¹³ representa alquilamino C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilamino. En una undécima realización, R¹³ representa dialquilamino (C₁₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa dimetilamino. En una duodécima realización, R¹³ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa acetilamino. En una decimotercera realización, R¹³ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R¹³ representa alquilsulfonil (C₁₋₆)-amino. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R¹³ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfonilaminometilo. En una decimosexta realización, R¹³ representa ciano.

Normalmente, R¹³ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆).

50 Los valores seleccionados de R¹³ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

Los valores particulares de R¹³ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo y acetilaminometilo.

55 Adecuadamente, R¹³ representa hidrógeno, hidroxilo o flúor.

Normalmente, R¹⁴ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

60 Adecuadamente, R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilcarbonilo C₂₋₆.

Los valores típicos de R¹⁴ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Los valores particulares de R¹⁴ incluyen hidrógeno, metilo y acetilo.

En una realización particular, R¹⁴ representa hidrógeno.

5 En una realización seleccionada, R¹⁴ representa alquilo C₁₋₆.

En otra realización particular más, R¹⁴ representa alquilcarbonilo C₂₋₆.

10 En general, R¹⁵ representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento o -alquil (C₁₋₆)-Ω.

15 Normalmente, R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)] [N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-sulfonilo, alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.

20 Los valores típicos de R¹⁵ 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, dimetilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo e hidroxioxadiazolilo.

25 En una realización seleccionada, R¹⁵ representa carboxi.

En general, R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

Adecuadamente, R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

30 Los valores seleccionados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, amino y carboxi.

Los valores particulares de R¹⁶ incluyen hidrógeno y metilo.

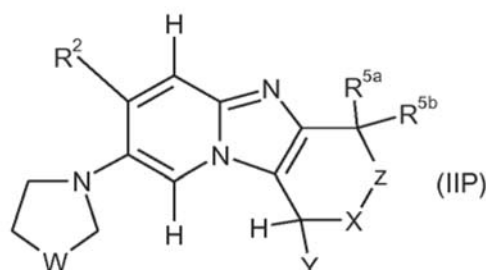
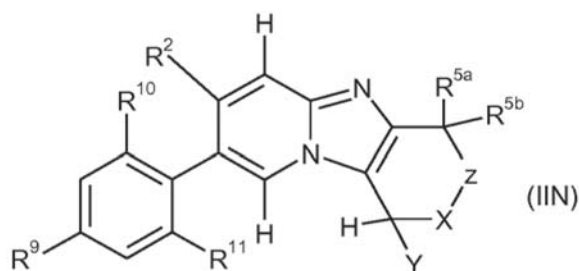
35 En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno.

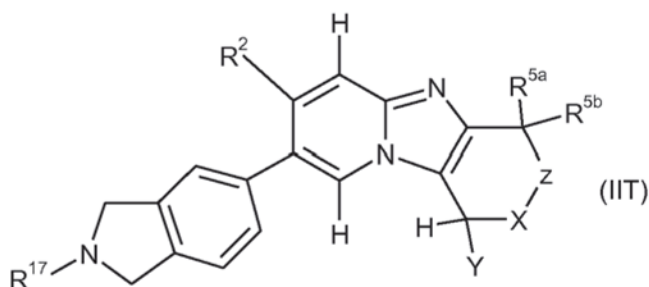
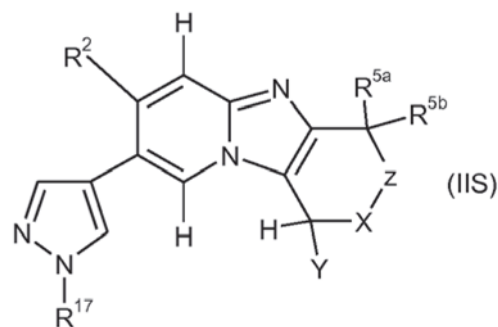
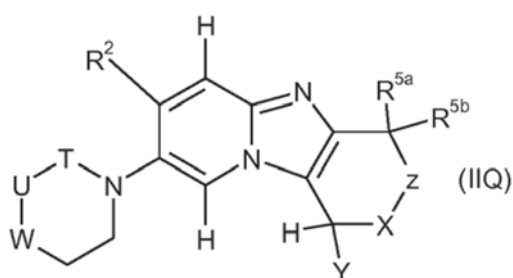
40 En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En una tercera realización, R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metilo. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa etilo. En un tercer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa isopropilo. En una cuarta realización, R¹⁶ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁶ representa hidroxilo. En una sexta realización, R¹⁶ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa hidroximetilo. En una séptima realización, R¹⁶ representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metoxi. En una octava realización, R¹⁶ representa amino. En una novena realización, R¹⁶ representa carboxi. En una

45 décima realización, R¹⁶ representa un cicloalquilo C₃₋₇. En un aspecto de esta realización, R¹⁶ representa ciclopropilo.

Algunos subgrupos alternativos de compuestos de fórmula (IIA) se representan mediante los compuestos de fórmula (IIN), (IIP), (IIQ), (IIS), (IIT) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:

50



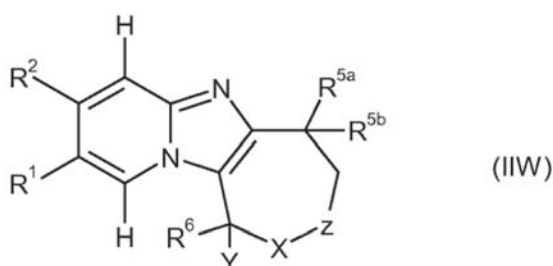


5 En la que

R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilalquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcóxicarbonilo C₂₋₆; y X, Z, U, T, W, Y, R², R^{5a}, R^{5b}, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido anteriormente.

10 En una realización, R¹⁷ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁷ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R¹⁷ representa metilo. En una tercera realización, R¹⁷ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esta realización, R¹⁷ representa metilsulfonilo. En una cuarta realización, R¹⁷ representa alquilsulfonilalquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁷ representa metilsulfonilmetilo. En otro aspecto de esa
15 realización, R¹⁷ representa metilsulfoniletilo. En una quinta realización, R¹⁷ representa trifluorometilo. En una sexta realización, R¹⁷ representa alcóxicarbonilo C₂₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁷ representa *tert*-butoxicarbonilo.

Una subclase alternativa de compuestos de acuerdo con la divulgación está representada por los compuestos de fórmula (IIW) y N-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y derivados
20 de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



25 X, Z, Y, R¹, R², R^{5a}, R^{5b} y R⁶ son como se han definido anteriormente.

Los compuestos específicos de acuerdo con la presente divulgación incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los cocrystalos de los mismos.

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

35 Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia,

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

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

Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca) y trastornos sexuales (incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). Los moduladores de la función de TNF α también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención del infarto de miocardio (véase J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

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

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), vascularización (incluyendo vascularización y neovascularización corneal), oclusión de la vena retiniana y diversas formas de uveítis y queratitis.

Trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyendo trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas con el cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno hematológico (incluyendo leucemia y linfoma) y tumor maligno no hematológico (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mielóide o linfóide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de linfocitos T linfoblásticos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfóide crónica (LLC), tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hematológico incluyen cáncer de la próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También pueden usarse moduladores de la función de TNF α para aumentar la seguridad del efecto antineoplásico potente de TNF (véase F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

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

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

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o

suspensiones o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección de embolada o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante o mediante inyección intramuscular.

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

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse 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 estar acompañado de instrucciones para administración.

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

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

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

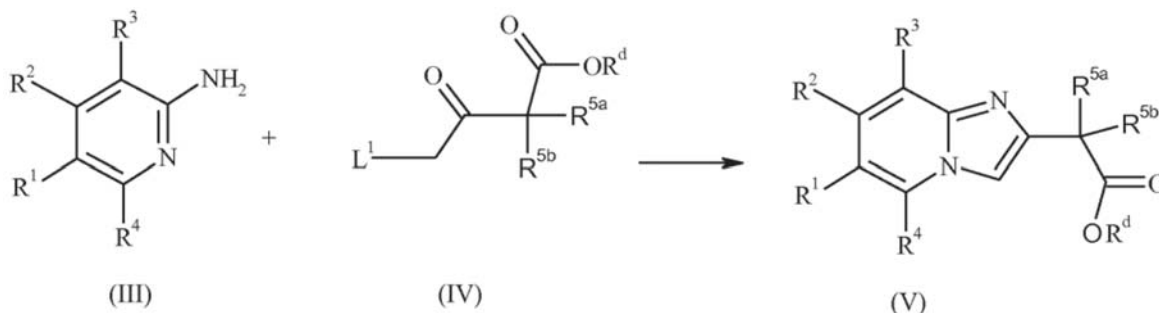
La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente para tratar. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a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

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

Será evidente para el experto en la materia que existen diversas rutas sintéticas que pueden llevar a los compuestos

de acuerdo con la invención. Los siguientes procesos tienen como objetivo ilustrar algunas de estas rutas sintéticas, pero no deben interpretarse de ninguna manera como una limitación de cómo se deben preparar los compuestos de acuerdo con la invención.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) anterior, en particular las subclases de los compuestos (IIA) anteriores, en las que Z es un metileno, pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV), para proporcionar un compuesto de fórmula (V), en la que R^d , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} y R^{5b} son como se han definido anteriormente. L^1 representa un grupo saliente adecuado.



10

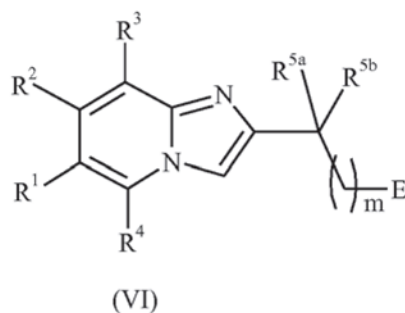
El grupo saliente L^1 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

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

Un intermedio de fórmula (III) en la que R^1 es hidrógeno puede transformarse en el intermedio correspondiente en el que R^1 es un bromo o un cloro, por tratamiento con N-Cloro o N-Bromo succinimida en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo.

20

El compuesto de fórmula (V) puede transformarse en un compuesto de fórmula (VI) posterior, en la que E es -OH o E es -NH₂, m representa un número entero igual a 1 y R^d , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} y R^{5b} son como se han definido anteriormente.



25

Cuando E es -OH, la transformación del fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI) se efectúa convenientemente por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo hidruro de di-isobutil-aluminio litio, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

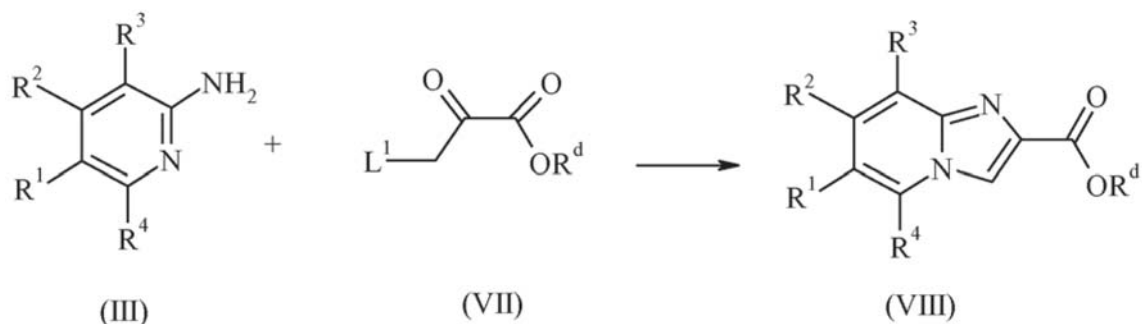
30

El compuesto de fórmula (VI) en la que E es -NH₂ se obtiene en dos etapas a partir del compuesto de fórmula (VI) en la que E es -OH. La primera etapa se realiza tratando el compuesto de fórmula (VI) en la que E es -OH con ftalimida, trifetilfosfina y diazadicarboxilato de diisopropilo en un disolvente adecuado, por ejemplo THF. El compuesto obtenido de este modo, se trata adicionalmente con hidrazina en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, a temperatura elevada, para proporcionar el compuesto de fórmula (VI), en el que E es -NH₂.

35

Los compuestos de fórmula (I) anterior, en particular la subclase de compuestos (IIA) anterior en los que X es un metileno y R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (VII), para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII), de acuerdo con el siguiente esquema, en el que L^1 , R^d , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente.

40



La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄, tal como etanol o un éter, tal como 1,4-dioxano o dimetoxietano.

5 El compuesto de fórmula (VIII) puede transformarse en el compuesto de fórmula (VI) en la que m representa un número entero igual a 0, R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno y E es -OH, en un método análogo al descrito aquí anteriormente para la transformación del compuesto de fórmula (V).

10 El compuesto de fórmula (VI) en la que E es -OH puede transformarse en el compuesto correspondiente de fórmula (VI) en la que E es halógeno de acuerdo con métodos conocidos para el experto en la materia.

En particular, cuando E es cloro, los compuestos de fórmula (VI) en la que E es -OH se tratan con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, para proporcionar los compuestos correspondientes de fórmula (VI) en la que E representa cloro.

15 El compuesto de fórmula (VI) en la que m representa un número entero igual a 0, R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno y E representa cloro puede transformarse convenientemente en compuestos de fórmula (VI) en la que E es -O-CH₂-C(OH)-Y, por tratamiento con el estanileno acetal de Y-(CHOH)-CH₂OH en presencia de fluoruro de cesio en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (VI) anterior pueden ciclarse generalmente en compuestos de fórmula (I), en particular compuestos de la subclase (IIA), de acuerdo con los siguientes procedimientos:

25 (i) Cuando m representa un número entero igual a 1, R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, E es -NH₂, la transformación puede realizarse con Y-(CO)-H o su acetal correspondiente, en presencia respectivamente de un ácido, por ejemplo ácido para-toluenosulfónico o en presencia de una sal, por ejemplo cloruro de magnesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno o acetonitrilo, a temperatura elevada, para proporcionar el compuesto de fórmula (I), en particular la subclase de compuestos de fórmula (IIA) en la que X es -NH y Z es metileno.

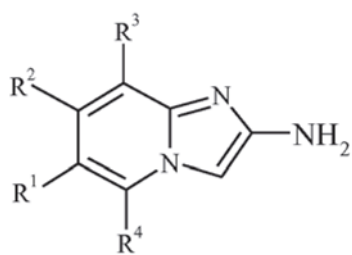
30 (ii) Una transformación similar puede realizarse cuando E es -OH proporcionando de este modo el compuesto de fórmula (I), en particular la subclase de compuestos de fórmula (IIA) en la que X es oxígeno y Z es metileno.

35 (iii) Como una alternativa al método tras (i) y (ii) anteriores, el compuesto de fórmula (I), en particular la subclase de compuestos de fórmula (IIA) en la que X es oxígeno o -NH, Z es metileno y R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno puede prepararse haciendo reaccionar el acetal de Y-(CO)-H con para-toluenosulfonato de piridinio en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, usando microondas de acuerdo con la reacción de Oxa-Pictet-Spengler. El acetal de Y-(CO)-H puede, por ejemplo, prepararse convenientemente haciendo reaccionar Y-(CO)-H con ortoformiato de trimetilo en presencia de cloruro de amonio en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol.

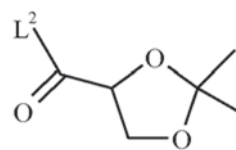
40 (iv) Cuando m representa un número entero igual a 0, R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, E es -O-CH₂-C(OH)-Y, el compuesto de fórmula (VI) puede transformarse en el compuesto de fórmula (I), en particular la subclase de compuestos de fórmula (IIA), en el que X es metileno, Z es oxígeno y R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, por reacción con trietilamina y anhídrido trifluorometanosulfónico, a baja temperatura, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano.

45 Como alternativa, un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), en particular la subclase de compuestos de fórmula (IIA), en la que X es oxígeno, Z es metileno, R^{5a} es hidroxilo y R^{5b} es hidrógeno puede incluir la reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IX) con un compuesto intermedio de fórmula (X) en la que L² es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

50



(IX)



(X)

La reacción se realiza convenientemente en presencia de yoduro potásico en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, a temperatura elevada para proporcionar el compuesto de fórmula (VI) correspondiente en la que R^{5a} es hidroxilo, R^{5b} es hidrógeno, m representa un número entero igual a 1 y E es -OH.

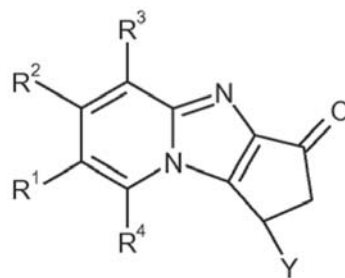
5

Dicho compuesto de fórmula (VI) se cicla adicionalmente en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en particular la subclase de compuestos de fórmula (IIA), en la que X es oxígeno, Z es metileno, R^{5a} es hidroxilo y R^{5b} es hidrógeno, por tratamiento con el acetal de Y-(CO)-H en condiciones análogas a las descritas anteriormente para otros compuestos de fórmula (VI), como será evidente para el experto en la materia.

10

Un compuesto de fórmula (I) en la que n es igual a 1, X es metileno, Z es NH, R^6 es hidrógeno, y R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbonilo, puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (XII) con azida sódica. La reacción se efectúa convenientemente a baja temperatura, por ejemplo, 0 °C, en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano.

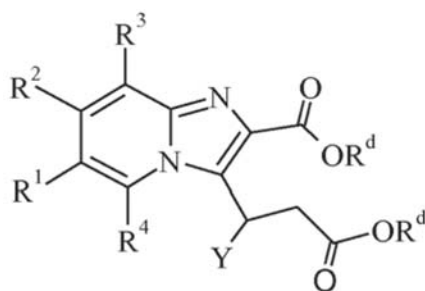
15



(XII)

El intermedio de fórmula (XII) puede prepararse mediante ciclación intramolecular del intermedio de fórmula (XIII), en presencia de un material adecuado, por ejemplo, *tert*-butanolato potásico, una base, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano.

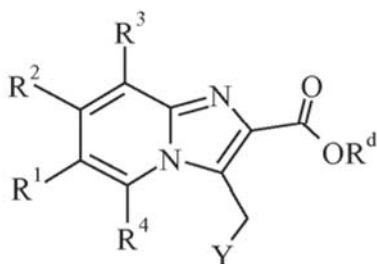
20



(XIII)

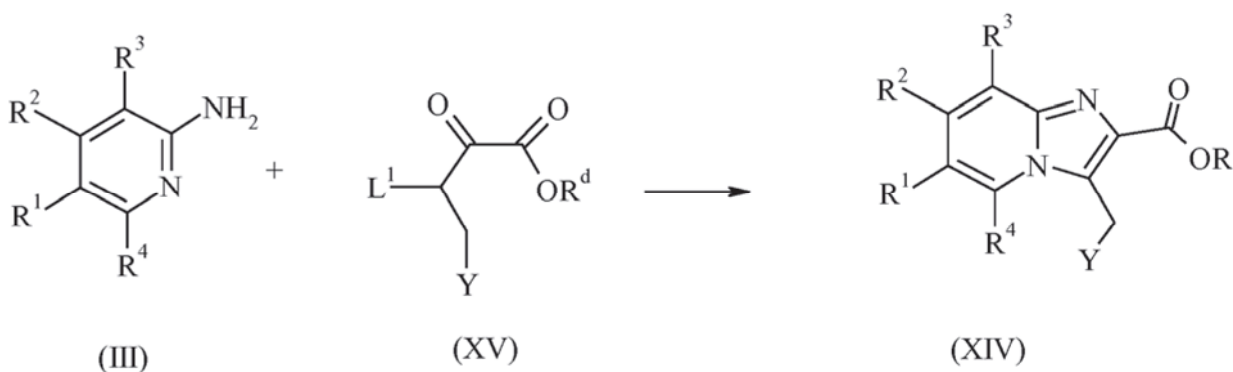
El intermedio de fórmula (XIII) puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (XIV) con hexametildisilazano potásico (KHMDS), en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, a baja temperatura, en presencia de $L^1-CH_2-CO-OR^d$, en el que L^1 y R^d son como se definen en el presente documento.

25



(XIV)

5 El intermedio de fórmula (XIV) puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio (III) como se define en el presente documento con el intermedio correspondiente (XV), en condiciones análogas a las descritas para preparar el intermedio de fórmula (VIII).

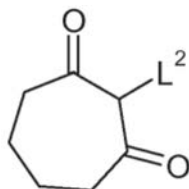


(III)

(XV)

(XIV)

10 Un compuesto de fórmula (I), en particular una subclase de compuestos (IIW) puede prepararse de acuerdo con un proceso que incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

15 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea adecuado, elaborarse a continuación en un compuesto adicional de fórmula (I) por técnicas conocidas en la materia.

20 Las referencias a un compuesto de fórmula (I) posterior se entenderán como que incluyen todas las subclases y subgrupos potenciales mencionados aquí anteriormente.

25 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, usando, por ejemplo, borohidruro de litio-tri-sec-butilo o borohidruro sódico en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

30 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un trifluorometilo y R^{5b} es un hidroxilo por tratamiento con trifluorometilsilano a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetoxietano.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un (alquil C₁₋₆)sulfonilariloxi trifluorometilo y R^{5b} es un hidrógeno, por tratamiento con

(alquil C₁₋₆)sulfonilfenol, en presencia de ϵ -1,2-diazenodicarboxilato de disiopropilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

- 5 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b}, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbonilo puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} y R^{5b}, junto con el carbono al que están unidos, forman un -C=N-OH, por tratamiento, por ejemplo con cloruro de hidroxilamina, en presencia de piridina, en presencia de un disolvente adecuado, tal como etanol.
- 10 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en el que R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, por ejemplo por tratamiento con yodotrimetilsilano en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo.
- 15 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en una reacción de dos etapas en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es -NH₂ y R^{5b} es hidrógeno, por ejemplo por (i) tratamiento con difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Esta reacción se realiza convenientemente a 0 °C en THF; (ii) aza-reacción de Wittig posterior usando PPh₃ en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de agua y tolueno.
- 20 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es -F y R^{5b} es hidrógeno por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.
- 25 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que R^{5a} es un alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, y R^{5b} es un hidrógeno, por tratamiento, por ejemplo con un bromuro de alquilmagnesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico.
- 30 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I), en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un alcoxi C₁₋₄, por ejemplo metoxi, y R^{5b} es un hidrógeno, por tratamiento con una base, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, en presencia de un agente de alquilación adecuado, tal como un haluro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo.
- 35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con diflúor correspondiente a través de un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) el tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo dióxido de manganeso; y (ii) el tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.
- 40
- 45 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse mediante el tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse mediante tratamiento con el tosilato de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como hidruro sódico, o una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).
- 50
- 55 Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede metilar mediante el tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico.
- 60 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede acilarse mediante el tratamiento con el cloruro de ácido adecuado, por ejemplo cloruro de acetilo, o con el anhídrido de ácido carboxílico adecuado, por ejemplo, anhídrido acético, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.
- 65 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonilo, por tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.
- 65 Un compuesto de fórmula (I) sustituido con amino (-NH₂) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfonilamino C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonil-amino o bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, por ejemplo,

bis(metilsulfonyl)amino, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonylo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonylo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonylo. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) sustituido con hidroxilo (-OH) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilo C₁₋₆-sulfonyloxi, por ejemplo, metilsulfonyloxi, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonylo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonylo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonylo.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxi-benzoico. De forma análoga, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxi-benzoico. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- mediante tratamiento con Oxona® (peroximonosulfato potásico).

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

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un carbonilo puede convertirse en el alcohol correspondiente por tratamiento con un borohidruro adecuado, por ejemplo borohidruro de litio-tri-sec-butilo o borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

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

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido arilo o heteroarilo borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo, pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), complejo de bis[3-(difenilfosfina)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico o fosfato potásico. Esta reacción puede realizarse convenientemente en 1,4-dioxano con o sin el uso de tecnología de microondas. Como alternativa, la reacción anterior puede efectuarse en presencia de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo y dicitclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano, en un disolvente polar, por ejemplo, n-butanol, a alta temperatura.

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

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

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el derivado de imidazol adecuadamente sustituido, típicamente en presencia de acetato de cobre (II), y una base orgánica, tal como N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina (TMEDA).

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

de transición, por ejemplo acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), y un reactivo, tal como tri(orto-tolil)fosfina.

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

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

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

20 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo C_{2-6} , tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi ($\text{-CO}_2\text{H}$) por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

25 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-(*terc*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto N-H mediante el 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 fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo C_{2-6} , tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, como alternativa, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi ($\text{-CO}_2\text{H}$) por tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino seleccionado entre hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; o una base orgánica, tal como metóxido sódico o etóxido sódico.

35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi ($\text{-CO}_2\text{H}$) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida por tratamiento con la amina adecuada en presencia de un agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida.

40 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $\text{-C(CH}_3\text{)(OH)-}$ mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $\text{-C(CF}_3\text{)(OH)-}$ mediante tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $\text{-C(CH}_2\text{NO}_2\text{)(OH)-}$ mediante tratamiento con nitrometano.

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

50 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto adecuado de fórmula $\text{R}^1\text{-H}$ [por ejemplo, 1-(piridin-3-il)piperazina o morfolina]. La reacción se efectúa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (XPhos) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) o Xantphos y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como *terc*-butóxido sódico o fluoruro de cesio. Como alternativa, la reacción puede efectuarse usando diacetato de paladio, en presencia de un reactivo, tal como [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

55 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto oxo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto etoxicarbonilmetilideno por tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto C-OH puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto C-F por tratamiento con tetrafluoroborato de difluoro(morfolino)sulfonio, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, a baja temperatura.

Unos compuestos de fórmula (IIB) o (IIN) en las que R⁹ representa etenilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) o (IIN) en las que R⁹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con vinil trifluoroborato potásico. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (IIB) o (IIN) en las que R⁹ representa halógeno, por ejemplo cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R⁹ representa un resto cicloalqueno C₄₋₇ opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido cicloalquénico borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo, pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

Un compuesto de fórmula (IIB) o (IIN) en las que R⁹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) o (IIN) en las que R⁹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con el compuesto adecuado de fórmula R⁹-H [por ejemplo 2-metoxietilamina, *N*-metil-L-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidín-3-carboxilato de metilo, pirrolidín-3-ol, ácido pirrolidín-3-carboxílico, ácido piperidín-2-carboxílico, ácido piperidín-3-carboxílico, 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazín-2-ona, ácido 2-(piperazín-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolin-2-carboxílico, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-diazepán-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano o un azaespiroalcano adecuadamente sustituido], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona o piridina, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

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

Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), este puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por lo tanto, por ejemplo, los derivados diastereoméricos, por ejemplo, las sales, pueden producirse mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo, un racemato, y un compuesto quiral adecuado, por ejemplo una base quiral. Después, los diastereómeros pueden separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y el enantiómero puede recuperarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, puede obtenerse un enantiómero particular mediante el uso de un producto intermedio quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular puede obtenerse realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y después purificando únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster sin reaccionar. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también pueden usarse con intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

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

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

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

Ensayo de polarización de fluorescencia*Preparación del Compuesto (A)*

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

Preparación del conjugado de fluorescencia

- 10 El *Compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). Se disolvió éster de succinimilo de 5(-6)carboxi-fluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmol) número de catálogo de Invitrogen: C1311) en DMSO (1 ml) para dar una solución de color amarillo brillante. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, volviéndose la mezcla de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después del mezclado, se retiró una alícuota de 20 μ l y se diluyó en 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 de elusión cercanos en los tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con una masa (M+H)⁺ = 860,8 uma, que correspondían a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5- y 6-sustituida. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tenía una masa de (M+H)⁺ = 502,8 uma, correspondiente al *Compuesto (A)*. No se observó ningún pico para el éster de succinimilo de 5(-6)carboxifluoresceína. Las áreas de pico fueron del 22,0 %, 39,6 % y 31,4 % para las tres señales, lo que indicaba una conversión del 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto de tiempo. Se extrajeron alícuotas de 20 μ l adicionales después de varias horas y, a continuación, después de agitar durante una noche, se diluyeron como anteriormente y se sometieron a análisis de CL-EM. El porcentaje de conversión se determinó que era del 79,8 % y el 88,6 %, respectivamente, en estos puntos temporales. La mezcla se purificó en un sistema de HPLC preparativa dirigido por UV. Las fracciones purificadas agrupadas se liofilizaron para retirar el exceso de disolvente. Después de la liofilización, se recuperó un sólido de color naranja (23,3 mg), equivalente a 0,027 mmol de conjugado de fluorescencia, que correspondía a un rendimiento global del 53 % para la reacción y la purificación por HPLC preparativa.

Inhibición del enlace de conjugados de fluorescencia a TNF α

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

- 40 Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia, se descubrió que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejores.

Ensayo de genes indicadores*Inhibición de la activación de NF- κ B inducida por TNF α*

- La estimulación de células HEK-293 por TNF α conduce a la activación de la ruta de NF- κ B. La línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α se obtuvo de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una estirpe celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFN β condensado con cinco sitios de enlace a NF- κ B. La secreción de SEAP mediante estas células se estimula de una manera dependiente de la dos mediante TNF α , con una CE50 de 0,5 ng/ml para TNF α humano. Los compuestos se diluyeron de soluciones de trabajo de DMSO 10 mM (concentración final de ensayo de DMSO al 0,3 %) para generar una curva de dilución seriada 3 veces de 10 puntos (por ejemplo, concentración final de 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 final de TNF α en la placa de ensayo fue de 0,5 ng/ml. La actividad de SEAP se determinó en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por ejemplo, medio de detección QUANTI-Blue™ o HEK-Blue™ (InvivoGen). El porcentaje de inhibiciones para las diluciones de compuestos se calculó entre un control DMSO y una inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y un valor de CI₅₀ calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

- 60 Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo de genes indicadores, se halló que determinados compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejores.

Ejemplos

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

Nomenclatura

5 Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) ver. 12.0 o Accelrys Draw 4.0

Abreviaturas

DCM:	diclorometano	EtOAc:	Acetato de etilo
DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	MeOH:	Metanol
DMSO:	Dimetilsulfóxido	SiO ₂ :	Sílice
Et ₂ O:	Éter dietílico	h:	H
THF:	Tetrahidrofurano	AcOH:	Ácido acético
t.a.:	Temperatura ambiente	a.:	Ancho
M:	Masa		
Salmuera:	Solución acuosa saturada de cloruro sódico		
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento		
CL-EM:	Cromatografía líquida-espectrometría de masas		
EN ⁺ :	Ionización positiva de electronebulización		
TEA:	Trietilamina		
DIPEA:	<i>N,N</i> di- <i>iso</i> -propiletilamina		
DIAD:	(<i>E</i>)-1,2-diazenodicarboxilato de diisopropilo		
TR:	tiempo de retención		
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio		
KHMDS:	hexametildisilazano potásico		
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)		

10 La solución de amoniaco metanólico se prepara mezclando 100 ml de una solución ac. de 37 % p/p de NH₄OH en 900 ml de MeOH.

Condiciones analíticas

15 Todas las RMN se obtuvieron a 300 MHz o 400 MHz.

Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) ver. 12.0 o Accelrys Draw 4.0
Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes secados y materiales de vidrio.

20 Todos los datos de CGEM de los compuestos se determinaron usando el siguiente método:
Se utiliza un espectrómetro de masas ITQ 900 Ion Trap Finnigan para análisis de CG-EM. Este espectrómetro se equipa con un cromatógrafo de gases modelo Trace GC ultra (Finnigan) equipado con un inyector con/sin división. La separación se realiza en una columna de sílice condensado FactorFOUR (VF-5MS, 15 m x 0,25, D.I. 33, 1 µm) de Varian. Se utiliza helio (pureza 99,999 %) como gas portado. La muestra (1 ml) se inyecta en modo sin división y la temperatura del horno se programa de la siguiente manera: 50 °C durante 5 min, aumentando a 280 °C (23 °C/min) y manteniendo durante 10 min. El espectrómetro ITQ 900 funciona en ionización por impacto de electrones (EI) o química (CI- CH₄). La temperatura de la fuente se ajusta a 150 °C

30 Todos los datos de CLEM de los compuestos se determinaron usando el siguiente método:
Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, columna de 1,7 µm
Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM + 0,1 % de amoniaco
Fase móvil B: 95 % de MeCN + 5 % de H₂O + 0,1 % de amoniaco
Programa de gradiente (Caudal 1,0 ml/min, Temperatura de columna 40 °C):

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

35 Será evidente para el experto en la materia que pueden obtenerse tiempos de retención diferentes (TR) para datos de CGEM y CLEM si se utilizan diferentes condiciones analíticas.

Método 2: La HPLC preparativa para todos los compuestos para los que se requirió se realizó a pH 2,5 usando una

columna Luna C18, 21,2 mm, 5 mm.

Fase móvil A: 99,92 % de agua y 0,08 % de ácido fórmico.

Fase móvil B: 99,92 % de MeCN y 0,08 % de ácido fórmico.

5

Programa de gradiente (caudal 25 ml/min), temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable.

INTERMEDIO 1

10 2-(6-Cloroimidazo [1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo

A una solución de 2-amino-5-cloropiridina (10,00 g, 77,79 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió 4-cloro-3-oxo-butanoato de etilo (10,58 ml, 77,79 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a t.a. y se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2x 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (5,38 g, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J 0,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J 9,6, 1,5 Hz, 1H), 4,24 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,32 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 197,0/199,0 (M+H)⁺.

15

INTERMEDIO 2

20

2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol

A una solución del *Intermedio 1* (2,87 g, 12,02 mmol) en THF (60 ml) a -20 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (30,04 ml, 30,04 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se trató con exceso de Na₂SO₄·10H₂O y se diluyó con DCM. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color naranja (1,99 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,40 (d, J 9,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,93 (t, J 5,4 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 239,0/241,0 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 3 (MÉTODO A)

30

1-(difluorometoxi)-2-(dimetoximetil)benzoceno

A una solución de 2-(difluorometoxi)benzaldehído (5,51 g, 29,05 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió ortoformiato de trimetilo (4,13 ml, 37,76 mmol) y LiBF₄ (0,08 g, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se trató con una solución sat. de NaHCO₃ (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo (6,30 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (dd, J 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,40 (t, J 74,6 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,32 (s, 6H).

35

INTERMEDIO 5

2-[2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona

A una solución del *Intermedio 2* (0,5 g, 2,54 mmol) en THF (12 ml), se añadió ftalimida (0,29 g, 1,96 mmol) y PPh₃ (1,18 g, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota DIAD (0,51 g, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 12 h. La reacción se diluyó con DCM (10 ml), los materiales orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 100 de DCM a 90 de DCM/10 de amoníaco metanólico), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (0,60 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J 5,4, 3,1 Hz, 2H), 7,73 (dd, J 5,4, 3,0 Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,11 (dd, J 9,6, 1,9 Hz, 1H), 4,13 (t, J 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J 7,3 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 326,0/328,0 (M+H)⁺.

45

50

INTERMEDIO 6

2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanamina

A una solución del *Intermedio 5* (0,60 g, 1,38 mmol) en MeOH (3 ml), se añadió hidrazina (0,51 ml, solución al 35 % en H₂O, 5,53 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó 3 veces en EtOH (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se trituró en DCM, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color naranja (0,16 g, 44 %). CLEM (EN⁺) 196,0/198,0 (M+H)⁺.

60

INTERMEDIO 7 (MÉTODO C)

2-[2-[6-(6-metoxi-3-piridil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]etil]isoindolina-1,3-diona y ácido 2-[2-[6-(6-metoxi-3-piridil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]etil]carbamoi]benzoico

65

5 A una solución del *Intermedio 5* (0,85 g, 2,61 mmol) en n-butanol (8,5 ml), se añadió ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (0,60 g, 3,91 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (0,024 g, 0,026 mmol), K₃PO₄ (1,11 g, 5,22 mmol) y dicalohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (0,05 g, 0,10 mmol), la reacción se desgasificó 3 veces y se puso en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml), se extrajo con DCM (10 ml), los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo los *compuestos del título* (rendimiento cuantitativo). CLEM (EN⁺) 399,0, 417,0 (M+H)⁺ respectivamente.

10 **INTERMEDIO 8**

2-[6-(6-metoxi-3-piridil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]etanamina

15 A una solución del *Intermedio 8* (1,50 g, 3,77 mmol) en MeOH (6 ml), se añadió hidrazina (1,04 ml, solución al 35 % en H₂O, 11,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó 3 veces en EtOH (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se trituró en DCM, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color naranja (0,40 g, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J 0,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J 8,6 Hz, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,17 (t, J 6,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J 6,5 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 269,0 (M+H)⁺.

20 **INTERMEDIO 9**

2-(6-Bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo

25 A una solución de 2-amino-5-bromopiridina (25,65 g, 147,41 mmol) en EtOH (400 ml) se añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (22,06 ml, 162,16 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico y el sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (42,0 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,90 (d, J 9,4 Hz, 1H), 4,16 (m, 4H), 1,24 (t, J 6,8 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 283,0/285,0 (M+H)⁺.

30 **INTERMEDIO 10**

2-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol

35 A una solución del *Intermedio 10* (10,0 g, 35,32 mmol) en THF (500 ml) a -70 °C, se añadió gota a gota trietilborohidruro de litio (105,96 mmol, 63,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se trató con NH₄Cl sat. (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 100 de DCM a 97 de DCM/3 de amoníaco metanólico), produciendo el *compuesto del título* (1,30 g, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,12 (dd, J 9,5, 1,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,96 (t, J 6,0 Hz, 2H), 2,96 (t, J 6,0 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 241,0/243,0 (M+H)⁺.

40 **INTERMEDIO 11**

2-[2-(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-etil]-isoindolo-1,3-diona

45 En un matraz secado de fondo redondo, de tres bocas se pusieron el *Intermedio 10* (3,5 g, 14,5 mmol, 1,05 equiv.), ftalimida (2,014 g, 13,69 mmol, 1,0 equiv.) y PPh₃ (8,26 g, 31,49 mmol, 2,3 equiv.) en THF anhidro (85 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota azadicarboxilato de diisopropilo (3,6 g, 17,8 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se dejó calentar durante 2 h y después se recogió en DCM, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 99 de DCM/1 de amoníaco metanólico) para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,87 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (m, 2H), 7,59 (d, J 1,0 Hz, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (dd, J 9,5 Hz, J 1,7 Hz, 1H), 4,13 (t, J 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J 7,2 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 370,0/372,0 (M+H)⁺.

50 **INTERMEDIO 12**

2-(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-etilamina

60 A una solución del *Intermedio 11* (6,87 g, 18,56 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (30 ml) se añadió hidrazina (5,1 ml, solución al 35 % en H₂O, 55,7 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOH (3 x) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el *compuesto del título* (900 mg, 20 %). CLEM (EN⁺) 240,2/242,2 (M+H)⁺.

65 **INTERMEDIO 13**

2-amino-4-fluoro-5 -bromopiridina

5 A una solución de 2-amino-4-fluoropiridina (75,0 g, 0,67 mol) en acetonitrilo seco (700 ml), se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (122,8 g, 0,69 mol) tras agitar y enfriar en un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se lavó concienzudamente con agua (3 x 300 ml), se recogió con acetonitrilo y se evaporó al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (124 g, 97 %).

10 **INTERMEDIO 14**éster etílico del ácido (6-bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-acético

15 A una solución del *Intermedio 13* (2,014 g, 10,54 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (25 ml) calentada a 80 °C se añadió gota a gota éster etílico del ácido 4-cloro-3-oxo-butírico (1,91 g, 11,6 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó durante 14 h, después se concentró a sequedad para dar un sólido de color beige, se recogió en 2 x 20 ml de EtOAc y se filtró. El sólido se recogió de nuevo en 50 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color negro (2,65 g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,28 (m, 3H). CLEM (EN⁺), TR 4,3 min, 301,0/303,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1525 2-(6-bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-etanol

30 A una solución del *Intermedio 14* (2,5 g, 8,30 mmol, 1 equiv.) en EtOH (20 ml) a 2 °C se añadió en porciones NaBH₄ (0,345 g, 9,1 mmol, 1,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 2 h, después se inactivó a 2 °C con una solución ac. 2 N de HCl (10 ml) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para producir el *compuesto del título* (1,7 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (EN⁺), TR 2,87 min, 259,1/261,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1635 6-Bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

40 A una solución del *Intermedio 13* (87,6 g, 0,459 mol) en DME (750 ml), se añadió bromopiruvato de etilo (116,3 g, 0,596 mol, 1,3 equiv.) tras agitar. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. El precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó con DME (150 ml), Et₂O (150 ml) y se secó al aire a t.a. Una suspensión del sólido de color blanco resultante en *i*-PrOH (1000 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo se agitó con una solución de KHCO₃ (75,0 g, 0,75 mol) en agua (500 ml) a t.a. durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 500 ml), se evaporó con MeCN y se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (108 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 4,31 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* 9,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,08 (d, *J* 7,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺), TR 1,44 min, 287,0/289,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1750 6-bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol

55 A -65 °C, en una atmósfera de Ar, se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (74 ml, 1,5 M en tolueno, 110 mmol, 2,5 equiv.), con agitación, a una suspensión del *Intermedio 16* (12,65 g, 44,1 mmol, 1 equiv.) en tolueno (220 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y a t.a. durante 1,5 h, antes de la adición de agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se filtró a través de celite, se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* (8,44 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,03 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, *J* 10,0 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* 5,6 Hz, 2H). CLEM (EN⁺), TR 0,76 min, 245,0/ 247,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1860 6-bromo-2-(clorometil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina

65 A una suspensión del *Intermedio 17* (8,44 g, 34,5 mmol, 1 equiv.) en diclorometano seco (200 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (20,5 g, 172 mmol, 5,0 equiv.) con agitación. La suspensión espesa resultante se agitó a t.a. durante 2 h; el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se evaporó de nuevo con tolueno y se distribuyó entre CHCl₃ (400 ml) y KHCO₃ ac. al 10 % (200 ml); la capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml). La capa

orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* (9,0 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (d, J 9,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H). CLEM (EN⁺), TR 0,99 min, 263,0/ 265,0 (M+H)⁺.

5 INTERMEDIO 19

2-[(6-bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)]metoxi-1-feniletanol

10 A una solución de (1,2-dihidroxi-etil)benzeno (JOC 2008, 73 (6), 2273) (6,18 g, 44,9 mmol, 1 equiv.) se añadió óxido de di-n-butilestano (11,14 g, 44,9 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto, se añadieron DMF seca (250 ml), el *Intermedio 18* (9,00 g, 34,5 mmol, 0,77 equiv.) y CsF (7,80 g, 51,3 mmol, 1,14 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18h en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se distribuyó entre EtOAc (500 ml) y agua (250 ml); la capa acuosa se extrajo con EtOAc 15 (250 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (4/1 a 2/1 de cloroformo/acetato de etilo), produciendo el *compuesto del título* (5,32 g, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H), 5,41 (d, J 3,9 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,55 (m, 2H). CLEM (EN⁺), TR 1,23 min, 36,0/ 367,0 (M+H)⁺.

20 INTERMEDIO 20

2-cloro-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il]etanona

25 A (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (5 g, 30,5925 mmol, 1 equiv.) y cloroyodometano (5,757 ml, 13,4898 g, 76,4812 mmol, 2,5 equiv.) en 70 ml de THF seco, enfriado a -78 °C, se añadieron diisopropilamida de litio (38,2406 ml, 76,4812 mmol, 2,5 equiv.) durante 10 minutos y se mantuvo en agitación durante 10 minutos más antes de la adición de 20 ml de una solución de ácido acético en 120 ml de THF y finalmente 50 ml de agua. La mezcla se vertió en una solución bifásica agitada de 600 ml de acetato de etilo y 350 ml de hidróxido sódico 1 N. El pH se basificó mediante la adición de 50 ml de hidróxido sódico 1 N. Las capas acuosas se extrajeron con 600 ml de acetato de etilo. 30 Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó dos veces sucesivamente con cromatografía sobre gel de sílice (100 % de DCM), produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,6 g, 30 %). RMN ¹H δ: 4,62 (dd, J 7,8 Hz, J 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J 22,0 Hz, J 17,1 Hz, 2H), 4,26 (t, J 8,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, J 9,0 Hz, J 5,0 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

35 INTERMEDIO 21

(1S)-1-(6-bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etano-1,2-diol

40 El *Intermedio 20* (1,6 g, 9,0 mmol, 1 equiv.), 5-bromo-4-fluoro-piridin-2-amina (1,7 g, 9,0 mmol, 1 equiv.) y yoduro potásico (0,15 g, 0,90 mmol, 0,1 equiv.) se disolvieron en 14 ml de etanol absoluto y se sometieron a reflujo durante 20 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía básica de fase inversa, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 15 %). CLEM (EN⁺), TR 2,00 min, 275,1/277,2 (M+H)⁺.

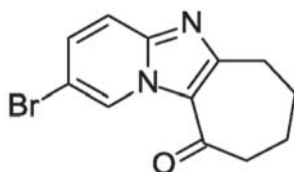
45 INTERMEDIO 22

2-[7-fluoro-6-(2-morfolinopirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]etanol

50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 15* y ácido morfolinopirimidin-5-ilborónico por el *Método C*. CLEM (EN⁺), TR 1,62 min, 344,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 23

55 2-Bromo-8,9-dihidro-6H-ciclohepta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-10(7H)-ona

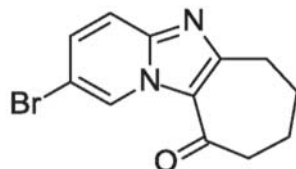


Etapa 1: Preparación de 2-bromocicloheptano-1,3-diona

60 Una solución de bromo (382 µl, 7,43 mmol, 1,05 equiv.) en ácido acético (5 ml) se añadió durante 20 min a una mezcla

enfriada (10 °C) de 1,3-cicloheptanodiona (893 mg, 7,08 mmol) y acetato sódico (639 mg, 7,79 mmol, 1,10 equiv.) en AcOH (10 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó a 10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ (s). La mezcla ac. se extrajo con éter (3 x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo (775 mg)

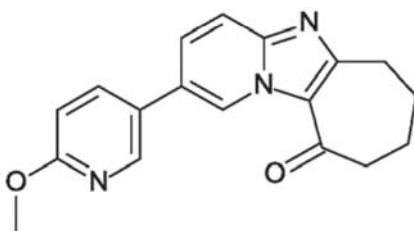
Etapas 2: Preparación de 2-bromo-8,9-dihidro-6H-ciclohepta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-10(7H)-ona



Se combinó 2-bromocicloheptano-1,3-diona con 2-amino-5-bromopiridina (661 mg, 3,82 mmol) en etanol (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 75-100 % en heptano), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (397 mg, 20 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (t, J 1,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 2H), 3,22 (dd, J 7,0, 5,5 Hz, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,14 - 1,90 (m, 4H).

INTERMEDIO 24

2-(6-Metoxipiridin-3-il)-8,9-dihidro-6H-ciclohepta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-10(7H)-ona



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 23* (437 mg, 1,56 mmol) y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (287 mg, 1,88 mmol, 1,2 equiv.) por el *Método C* (384 mg, 80 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (dd, J 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 6,87 (dd, J 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,25 (dd, J 7,0, 5,5 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,13 - 1,93 (m, 4H).

INTERMEDIO 25

4-Metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo

Se disolvió N-Boc-piperidin-4-carboxilato de etilo (10,00 g, 36,92 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió LDA (47 mmol, 23 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Después, se añadió yodometano (81,25 mmol, 5,08 ml) y la reacción se agitó durante 1 h más antes de retirar el baño de refrigeración y de permitir que la reacción se calentara a t.a. durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH₄Cl (sat.) y se repartió con EtOAc, los materiales orgánicos se extrajeron y se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, (rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,11 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,61 (dt, J 13,4 Hz, J 4,5 Hz, 2H), 2,95 (d, J 0,3 Hz, 2H), 1,91 (d, J 13,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,31 (m, 2H), 1,19 (m, 3H), 1,15 (s, 3H).

INTERMEDIO 26

4-Metilpiperidin-4-carboxilato de etilo: clorhidrato

A una solución del *Intermedio 25* (11,0 g, 40,5 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (30,0 ml) a 0-5 °C se añadió HCl (15,2 ml, 4 M en 1,4-dioxano), la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con éter dietílico, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color naranja (5,02 g, 59,6 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,00 (m, 1H), 4,14 (c, J 6,8 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,08 (d, J 14,4 Hz, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,22 (m, 6H).

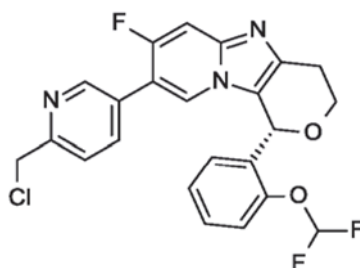
INTERMEDIO 27

Ácido [2-(4-etoxicarbonil-4-metil-1-piperidil)pirimidin-5-il]borónico

Una mezcla de ácido 2-cloropirimidin-5-borónico (3,95 g, 24,2 mmol), el *Intermedio 26* (5,03 g, 24,2 mmol) y TEA (60,6 mmol, 8,50 ml) en EtOH (50 ml) se calentó a 70 °C durante 5 h. La reacción se enfrió y se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con más cantidad de acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml) antes de separar, secar sobre MgSO₄, filtrar a presión reducida y concentrar al vacío, para producir el *compuesto del título* en forma de una espuma de color pardo (rendimiento cuantitativo). CLEM (EN⁺), TR 1,228 min, 294,0 (M+H)⁺.

10 **INTERMEDIO 28**Ácido [2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]borónico

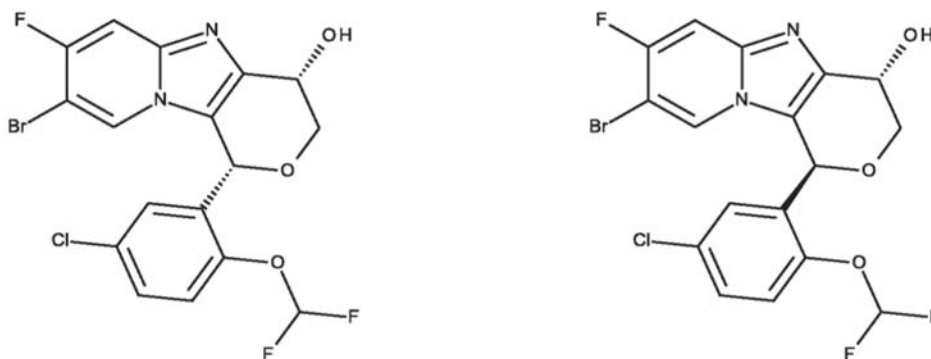
Una solución de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1 g, 6,32 mmol), morfolina (2,19 ml, 25,26 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 6,32 mmol) en etanol (25 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió lentamente agua (50 ml) a la mezcla de reacción para formar un precipitado, que se recogió por filtración, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color crema (950 mg, 70 %). δH (250 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 2H), 8,05 (s, 2H), 3,68 (ddd, J23,4, 5,7, 3,9 Hz, 8H). CLEM (EN⁺) 210 (M+H)⁺.

20 **INTERMEDIO 29**Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-{6-((clorometil) metil)piridin-3-il}-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

A una solución del *Ejemplo 37* (60 mg, 1 equiv.) en cloroformo (10 ml/g), enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color pardo (61 mg, rendimiento del 98 %). CLEM (EN⁺), TR 4,62 min, 460,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIOS 30 Y 31

35 Enantiómero 1: (1S,4R o S)-6-Bromo-4-(2-difluorometoxi-5-cloro-fenil)-7-fluoro-1,4-dihidro-2H-3-oxa-4b,9-diazafluoren-1-ol; enantiómero 2: (1S,4S o R)-6-Bromo-4-(2-difluorometoxi-5-cloro-fenil)-7-fluoro-1,4-dihidro-2H-3-oxa-4b,9-diazafluoren-1-ol



40 Los *intermedios del título* se prepararon a partir del *Intermedio 21* y 4-cloro-1-(difluorometoxi)-2-(dimetoximetil)benceno, siguiendo el procedimiento descrito para el *Ejemplo 1* (Método B) (77 mg, 26 %).

45 Se preparó 4-cloro-1-(difluorometoxi)-2-(dimetoximetil)benceno a partir de 4-cloro-1-(difluorometoxi)-benzaldehído, siguiendo el *Método A*.

Los *intermedios del título* se aislaron mediante purificación quiral en condiciones de SFC en un Chiralpak AD (50 x 216 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, 20 % de MeOH, inyección de 10 ml de solución a una concentración de 7 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 4,87 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Intermedio* 30 (30 mg, 39 %). El segundo enantiómero en eluirse (TR 7,97 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 31 mg del *Intermedio* 31 (27 mg, 35 %). CLEM (EN⁺), TR 4,35 min, 463,1/465,1/467,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 32

10 **4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-oxobut-3-enoato de (E)-etilo**

Una suspensión de 2-(difluorometoxi)benzaldehído (295 g, 1714 mmol) y (trifenilfosforanilideno)piruvato de etilo (279,1 g, 742 mmol) se calentó a 100 °C. El aldehído de color rojo oscuro se decoloró inmediatamente y se obtuvo una suspensión de color amarillo, que cambió lentamente a una solución de color pardo oscuro. Se añadió 2-(difluorometoxi)benzaldehído (52,5 g, 305 mmol) a la mezcla de reacción. El aldehído residual se separó de la mezcla de reacción mediante destilación. La mezcla resultante se agitó en heptano (500 ml) y Et₂O (500 ml). El precipitado sólido de color pardo se retiró por filtración y se lavó con una mezcla 1:1 de heptano y Et₂O (3 x 250 ml). El filtrado se concentró, produciendo un aceite de color pardo (218,5 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 2-20 % en heptano) dio el *compuesto del título* (91 g) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 1,42 (t, J 7,1 Hz, 3H), 4,40 (c, J 7,1 Hz, 2H), 6,59 (t, J 7,2,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (t a, J 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J 16,3 Hz, 1H), 7,46 (dt, J 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dt, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J 16,3 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) 271 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 33

25 **4-[2-(Difluorometoxi)fenil]-2-[(trietilsilil)oxi]but-2-enoato de etilo**

A una solución enjuagada con nitrógeno del *Intermedio* 32 (50 g, 185 mmol) en DCM (500 ml) se añadió dímero de acetato de rodio (II) (0,818 g, 1,85 mmol) y trietilsilano (35,5 ml, 25,8 g, 222 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo. Se añadieron más trietilsilano (10 ml, 7,28 g, 62,6 mmol) y dímero de acetato de rodio (II) (0,2 g, 0,453 mmol) después de 4 h. Se continuó calentando a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró sobre un lecho apretado de Kieselguhr. El material resultante se aclaró con DCM y se concentró al vacío para producir el *compuesto del título* (61 g) en forma de un aceite de color amarillo transparente que se empleó en etapas posteriores sin purificación adicional. mezcla 4:1 de isómeros E/Z. Isómero principal: ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,33 - 7,02 (m, 4H), 6,51 (t, J 7,4,1 Hz, 1H), 6,11 (t, J 7,4 Hz, 1H), 4,21 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,57 (d, J 7,4 Hz, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 9H), 0,83 - 0,64 (m, 6H). Isómero menor: ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33 - 7,02 (m, 4H), 6,51 (t, J 7,4,1 Hz, 1H), 5,58 (t, J 8,0 Hz, 1H), 4,25 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,86 (d, J 8,0 Hz, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 9H), 0,83 - 0,64 (m, 6H).

INTERMEDIO 34

40 **3-Bromo-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-oxobutanoato de etilo**

A una solución agitada del *Intermedio* 33 (69 g, 179 mmol) en THF (700 ml) a t.a. se añadió N-bromosuccinimida (35,0 g, 196 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h antes de enfriarse a t.a. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un tercio de su volumen original. Se añadió DCM (500 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución ac. sat. de bicarbonato sódico (700 ml), después se extrajo con DCM (250 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para producir un aceite en bruto de color amarillo (97 g). Después de almacenamiento durante una noche a t.a. en una atmósfera de nitrógeno, el producto se había solidificado parcialmente. El material resultante se trituró en éter diisopropílico (300 ml) durante 1 h a t.a. El precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío, produciendo un aceite transparente de color amarillo-pardo (88 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 2-20 % en heptano) proporcionó el *compuesto del título* (58,3 g) en forma de un aceite de color pardo claro. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 1,38 (t, J 7,1 Hz, 3H), 3,32 (dd, J 14,5, 7,8 Hz, 1H), 3,55 (dd, J 14,5, 7,1 Hz, 1H), 4,36 (c, J 7,1 Hz, 2H), 5,37 (dd, J 7,8, 7,1 Hz, 1H), 6,58 (t, J 7,3,5 Hz, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 271 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 35

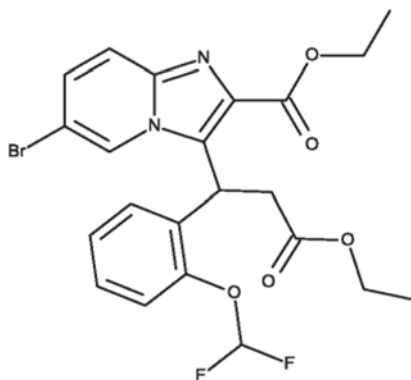
60 **6-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo**

Se suspendieron 5-bromopiridin-2-amina (43,5 g, 251,0 mmol), el *Intermedio* 34 (40,0 g, 140 mmol) y sulfato de magnesio (50,0 g, 419,0 mmol) en 1,4-dioxano (1 l) y se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se enfrió y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró, se redisolvió en EtOAc y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se trituró con Et₂O durante 1 h, se retiró por filtración y se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* (27,16 g, 44,9 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 8,07 (dd, J

1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J 9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (td, J 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, J 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,47 (c, J 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺), TR 3,10 min, 425,0/427,0 (M+H)⁺.

5 **INTERMEDIO 36**

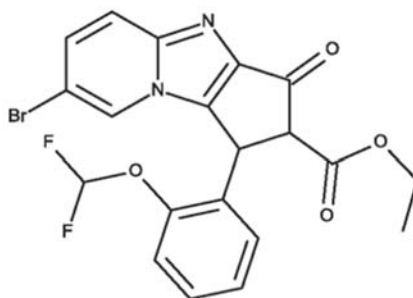
6-Bromo-3-[1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-etoxi-3-oxo-propil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo



10 El *Intermedio 35* (13,0 g, 30,6 mmol) se disolvió en THF (600 ml) y la mezcla se enfrió a -100 °C. Se añadió gota a gota KHMDS 1 M en THF (34 ml, 34,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -95 °C durante 15 min. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (7,55 g, 45,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -95 °C durante 30 min. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua, los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (10,8 g, 54 %). ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J 9,6, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J 9,6, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,37 (t, J 73,5 Hz, 1H), 5,39 (dd, J 9,8, 5,8 Hz, 1H), 4,38 (cd, J 7,1, 0,8 Hz, 2H), 4,01 (cd, J 7,1, 3,4 Hz, 2H), 3,82 (dd, J 16,8, 9,8 Hz, 1H), 3,34 (dd, J 16,8, 5,8 Hz, 1H), 1,38 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,11 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺), TR 2,13 min, 511,0/513,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 37

25 Éster etílico del ácido 7-bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

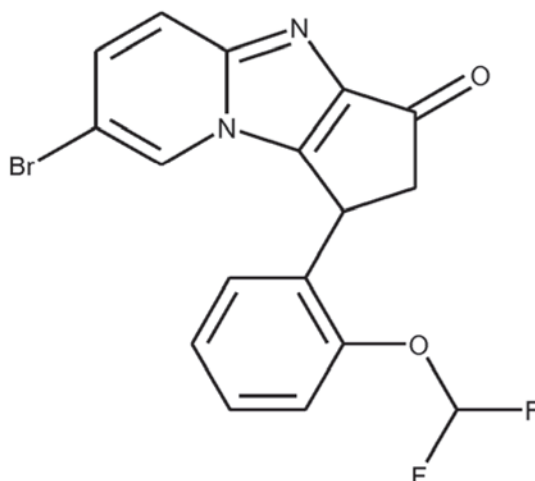


30 En una atmósfera de argón, el *Intermedio 36* (4,0 g, 7,7 mmol) se disolvió en THF seco (150 ml). Se añadió *terc*-butóxido potásico (1,6 g, 14,26 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió EtOAc y la reacción repartió con agua. La capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (x 2), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir un aceite de color negro. El residuo se trituró con 7:3 de éter diisopropílico/DCM y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (792 mg, 22,7 %).

35 15:1 mezcla de diaestereoisómeros, isómero principal: ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,76 (dd, J 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J 9,8, 1,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (td, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,58 (t, J 70,0 Hz, 1H), 5,48 (d, J 2,6 Hz, 1H), 4,27 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,88 (d, J 2,6 Hz, 1H), 1,31 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺), TR 2,07 min, 465,0/467,0 (M+H)⁺.

40 **INTERMEDIO 38**

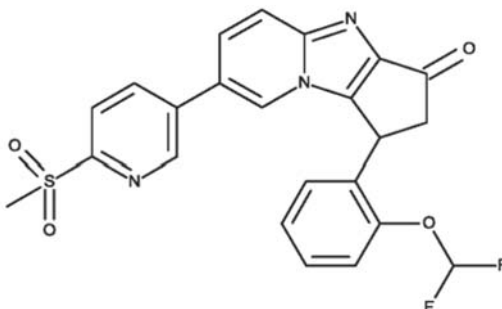
7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



Una solución del *Intermedio 37* (10,0 g, 21,5 mmol) en DMSO (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre agua helada. Después, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color crema (8,2 g, 97 %). ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,27 (d, *J* 0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* 9,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* 9,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* 7,0 Hz, 1,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* 18,2 Hz, 7,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* 18,2 Hz, 2,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺), TR 1,42 min, 393,0/395,0 (M+H)⁺.

10 **INTERMEDIO 39**

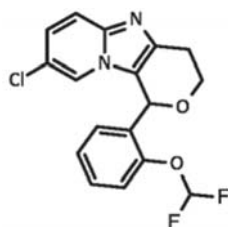
1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



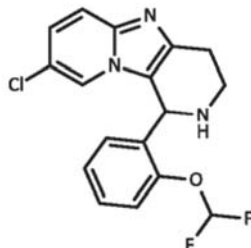
15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 38* y ácido (6-metilsulfonil-3-piridil)borónico por el Método C. CLEM (EN⁺) TR 1,15 min 470,0 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 1 (método b)**

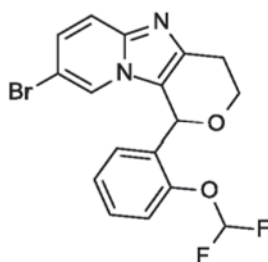
8-cloro-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



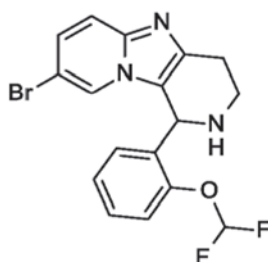
25 A una solución del *Intermedio 2* (1,20 g, 4,98 mmol) en acetonitrilo (24 ml), se añadieron ácido para-toluenosulfónico (0,08 g, 0,49 mmol) y el *Intermedio 3* (2,17 g, 9,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una solución sat. de NaHCO₃ (50 ml), se extrajo con DCM (50 ml), los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 100 de DCM a 97 de DCM/3 de amoníaco metanólico), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo (1,30 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* 9,6, 2,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 351,0/353,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 25 8-Cloro-1-(2-difluorometoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-dipirido[1,2-a;4',3'-d]imidazole

10 El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 6* (0,51 g, 2,60 mmol), ácido para-toluenosulfónico (0,04 g, 0,26 mmol) y 2-(difluorometoxi)benzaldehído (0,26 ml, 2,60 mmol) por el *Método B* (0,02 g, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, *J* 5,5 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 350,0/352,0 (M+H)⁺.

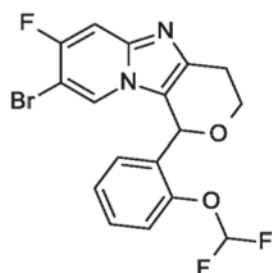
Ejemplo 315 8-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

20 El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 10*, (900 mg, 1 equiv.) y el *Intermedio 3* (1 equiv.) por el *Método B*, produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo (976 mg, 67 %). CLEM (EN⁺), TR 4,98 min, 395,0/397,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 425 8-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-dipirido[1,2-a;4',3'-d]imidazol

30 El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 12* (900 mg, 3,75 mmol, 1,0 equiv.), ácido p-toluenosulfónico (65 mg, 0,375 mmol, 0,1 equiv.) y 2-difluorometoxi-benzaldehído (0,398 g, 3,748 mmol, 1 equiv.) por el *Método B* (0,69 mg, 47 %). CLEM (EN⁺), TR 3,9 min, 394,0/396,0 (M+H)⁺.

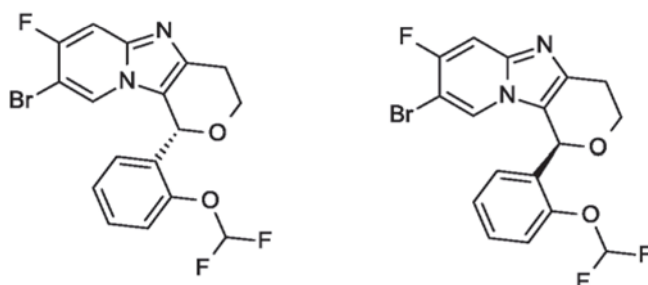
Ejemplo 535 7-Bromo-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzoimidazol



5 El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 15 (1,74 g, 6,77 mmol, 1,0 equiv.) y el Intermedio 3 (2,21 g, 10,15 mmol, 1,5 equiv.) por el Método B, para producir el compuesto del título (32 %). CLEM (EN⁺), TR 4,3 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 6 y 7

10 Enantiómero 1: (4S o R)-7-bromo-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzoimidazol,
enantiómero 2: (4R o S)-7-bromo-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzoimidazol

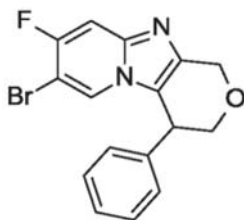


15 Los compuestos del título se aislaron mediante purificación quiral del Ejemplo 5 en condiciones de SFC en una Chiralpak AD (50 x 216 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO₂ + 35 % de i-PrOH, inyección de 10 ml de solución a una concentración de 40 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 1,7 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el Ejemplo 6. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (m, 1 H), 7,39 (d, J 6,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J 8,9 Hz, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,68 (dd, J 76,4 Hz, J 71,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,00 (m, 1H). CLEM (EN⁺), TR 4,09 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺. El segundo enantiómero en eluirse (TR 3,5 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el Ejemplo 7. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,45 (m, 1H), 7,39 (d, J 6,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J 8,9 Hz, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,00 (m, 1H). CLEM (EN⁺), TR 4,09 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

25

7-Bromo-8-fluoro-4-fenil-3,4-dihidro-1H-pirano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

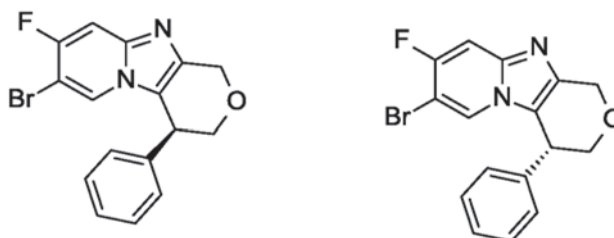


30 A una solución del Intermedio 19 (4,97 g, 13,50 mmol, 1 equiv.) y TEA (1,79 g, 17,6 mmol, 1,3 equiv.) en diclorometano seco (60 ml), en una atmósfera de Ar, se añadió rápidamente anhídrido trifluorometanosulfónico (4,99 g, 17,6 mmol, 1,3 equiv.) con agitación vigorosa y enfriando a -45 °C (termómetro interno). La mezcla de reacción se calentó espontáneamente hasta 0 °C durante 1 h, después se añadieron cantidades adicionales de TEA (1,79 g, 17,6 mmol, 1,3 equiv.) y anhídrido trifluorometanosulfónico (4,99 g, 17,6 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C
 35 durante 30 min y se inactivó añadiendo NaHCO₃ ac. al 10 % (60 ml) y cloroformo (60 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (seguido de lavado con 1:1 de cloroformo/acetato de etilo) para retirar una gran cantidad de productos alquitranados. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (2:1 a 1:1 de tetraclorometano/acetato de etilo), produciendo el compuesto del título (186 mg, 4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 4,89 (d, J 14,7 Hz, 1H), 4,8 (d, J 14,7 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (dd, J 11,3 Hz, J 2,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, J 11,3 Hz, J 3,9 Hz, 1H). CLEM (EN⁺), TR 1,38 min, 347,0, 349,0 (M+H)⁺.

40

Ejemplos 9 y 10

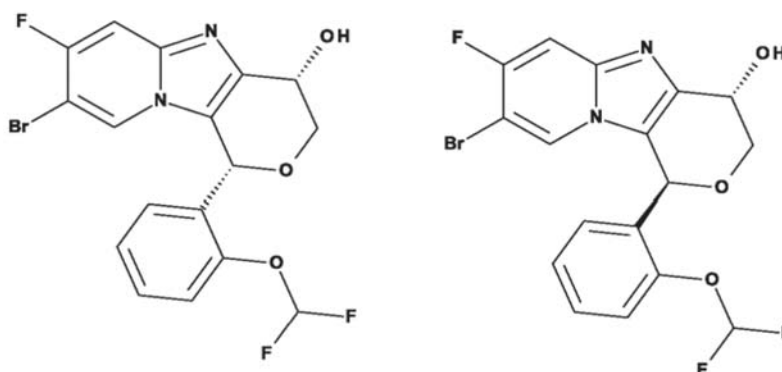
5 Enantiómero 1: (1R o S)-7-bromo-8-fluoro-4-fenil-3,4-dihidro-1H-pirano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]piridina; enantiómero 2: (1S o R)-7-bromo-8-fluoro-4-fenil-3,4-dihidro-1H-pirano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



10 Los *compuesto del título* se aislaron mediante purificación quiral del *Ejemplo 8* en condiciones de CL en una Chiralpak AD (80 x 475 mm x mm, flujo 200 ml/min, 30 °C, 100 % de MeOH, inyección de 20 ml de solución a una concentración de 10 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 25 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Ejemplo 9*. El segundo enantiómero en eluirse (TR 34 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Ejemplo 10*.

Ejemplos 11 y 12

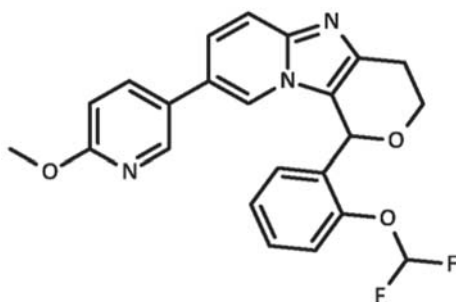
15 Enantiómero 1: (1S,4S o R)-6-Bromo-4-(2-difluorometoxi-fenil)-7-fluoro-1,4-dihidro-2H-3-oxa-4b,9-diaza-fluoren-1-ol; enantiómero 2: (1S,4R o S)-6-Bromo-4-(2-difluorometoxi-fenil)-7-fluoro-1,4-dihidro-2H-3-oxa-4b,9-diaza-fluoren-1-ol



20 El *Intermedio 21* (0,15 g, 0,56 mmol, 1 equiv.) se suspendió en acetonitrilo, se añadió el *Intermedio 3* (0,37 g, 1,69 mmol, 3 equiv.) y finalmente se añadió en una porción cloruro de magnesio (0,11 g, 1,12 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calentó a 75 °C (en un baño de aceite precalentado) durante 2 h. La suspensión se volvió un líquido transparente de color amarillo después de 15 minutos y se volvió lentamente una solución de color rojo. La reacción se concentró al vacío y el material en bruto se recogió en acetato de etilo/agua (10 ml/10 ml). La capa orgánica se lavó con agua hasta pH neutro (3 x 10 ml). La capa acuosa se basificó mediante la adición de NaOH (0,1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (0,1 M, 3 x 5 ml). Las fases de NaOH se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó acetato de etilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase ácida inversa. Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación quiral de 6-bromo-4-(2-difluorometoxi-fenil)-7-fluoro-1,4-dihidro-2H-3-oxa-4b,9-diaza-fluoren-1-ol en condiciones de SFC en una Chiralpak AD (50 x 213 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, 20 % de EtOH, inyección de 10 ml de solución a una concentración de 11,3 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 2,8 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Ejemplo 11* (40 mg, 16 %). El segundo enantiómero en eluirse (TR 8 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 31 mg del *Ejemplo 12* (31 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (d, J 6,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J 76,3 Hz, J 71,7 Hz), 6,40 (s a, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,94 (d, J 7,7 Hz, 1H). CLEM (EN⁺), TR 3,99 min, 429,2/431,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

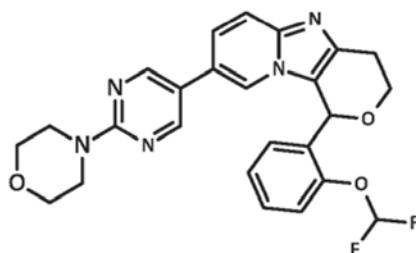
40 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



Al *Ejemplo 1* (0,20 g, 0,51 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (0,09 g, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano/agua (6 ml, 10:1) se añadió carbonato potásico (0,21 g, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,06 g, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo (0,08 g, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, *J* 2,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,94 (t, *J* 5,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (s, 2H). CLEM (EN⁺), TR 1,62 min, 424,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

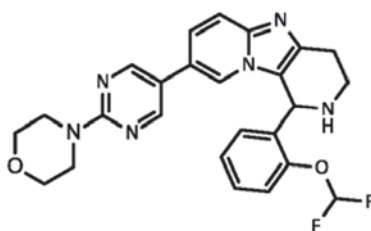
1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 1* y ácido 2-morfolinopirimidin-5-ilborónico por el *Método C*. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 2H), 7,68 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,09 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,60 (t, *J* 74,0, 71,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,68 (m, 8H), 3,13 (m, 1H). CLEM (EN⁺), TR 1,45 min, 480,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

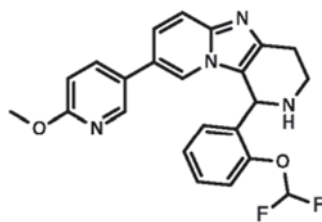
1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina



A una solución del *Ejemplo 2* (0,05 g, 0,14 mmol) en n-butanol (2 ml), se añadieron ácido 2-morfolinopirimidin-5-ilborónico (0,06 g, 0,21 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (0,001 g, 0,0014 mmol), K₃PO₄ (0,06 g, 0,29 mmol) y dicitclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (0,002 g, 0,006 mmol), la reacción se desgasificó 3 veces y se puso en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml), se extrajo con DCM (10 ml), los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo el *compuesto del título* (0,008 g, 12 %). CLEM (EN⁺), TR 1,33 min, 479,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

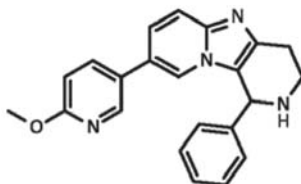
1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina



5 A una solución del *Intermedio 8* (0,20 g, 0,74 mmol) en tolueno (3 ml), se añadieron ácido para-toluenosulfónico (0,014 g, 0,08 mmol) y 2-(difluorometoxi)benzaldehído (0,133 g, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml), se extrajo con DCM (10 ml), los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 100 de DCM a 90 de DCM/10 de amoniaco metanólico), produciendo el *compuesto del título* (0,06 g, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,00 (t, J 74 Hz, 1H), 6,70 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (c, J 7,0 Hz, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,93 (t, J 5,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J 7,0 Hz, 2H). CLEM (EN⁺), TR 1,38 min, 423,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

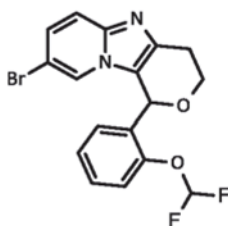
15 8-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina



20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 8* (0,20 g, 0,74 mmol), ácido para-toluenosulfónico (0,014 g, 0,08 mmol) y benzaldehído (0,08 g, 0,74 mmol) por el *Método B* (0,05 g, 20 %). CLEM (EN⁺), TR 1,33 min, 357,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

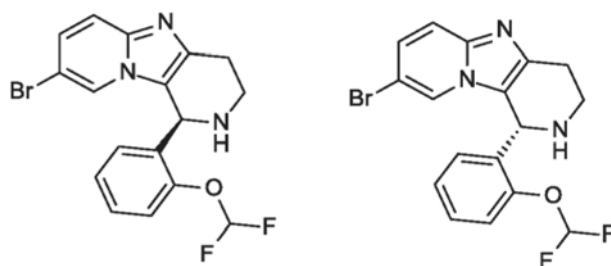
25 8-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 10* (1,20 g, 4,98 mmol) y el *Intermedio 3* (2,17 g, 9,96 mmol) por el *Método B* (1,30 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (d, J 1,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,94 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,67 (td, J 5,3, 1,5 Hz, 2H), 2,68 (t, J 5,3 Hz, 2H). CLEM (EN⁺), TR 1,46 min, 395,0/ 397,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 19 y 20

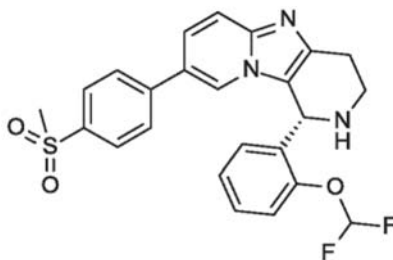
35 Enantiómero 1: (1S o R)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina, enantiómero 2: (1R o S)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina



Los *compuestos del título* se aislaron por cromatografía quiral del *Ejemplo 4* en condiciones de SFC en una Chiralcel OD (50 x 266 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO₂ + 20 % de i-PrOH, inyección de 10,6 ml de solución a una concentración de 50 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 4,6 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Ejemplo 19*. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 1 H), 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (dd, J 9,4 Hz, J 1,6 Hz, 1H), 7,13 (td, J 7,7 Hz, J 0,4 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,02 (m, 2H). CLEM (EN⁺), TR 2,89 min, 394,2/396,2 (M+H)⁺. El segundo enantiómero en eluirse (TR 6,2 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Ejemplo 20*. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J 9,6 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (dd, J 9,6 Hz, J 1,7 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,02 (m, 2H). CLEM (EN⁺), TR 2,89 min, 394,1/395,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

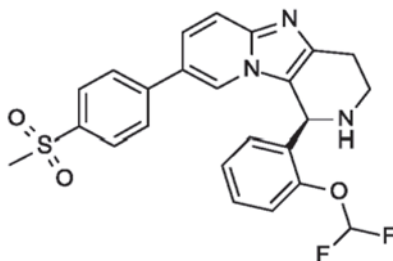
15 Enantiómero 2: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina



20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 20* (1,0 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3,2-dioxaborolano (1,2 equiv.) por el *Método C*, produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color beige (14 mg, 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (m, 2H), 7,70 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,05 (m, 5H). CLEM (EN⁺), TR 2,8 min, 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

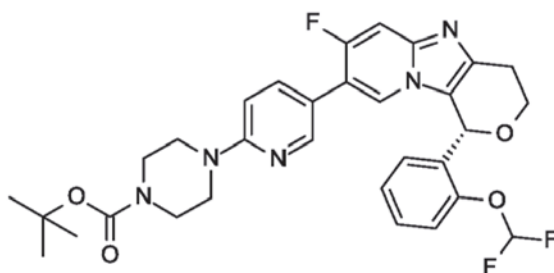
25 Enantiómero 1: (1S o R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina



30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 19* (1,0 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3,2-dioxaborolano (1,2 equiv.) por el *Método C*, produciendo el *compuesto del título* en forma de un polvo de color blanco (32 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,07 (m, 5H). CLEM (EN⁺), TR 2,7 min, 470,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

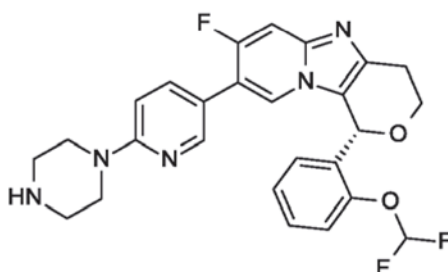
40 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-[(R)-4-(2-difluorometoxi-fenil)-7-fluoro-1,4-dihidro-2H-3-oxa-4b,9-diazafluoren-6-il]-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 6* (1,0 equiv.) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 equiv.) por el *Método C* (calentando a 100 °C durante 20 h), produciendo el *compuesto del título* (450 mg, 100 %). CLEM (EN⁺), TR 5,08 min, 596,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 24 (*método d*)

10 (1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

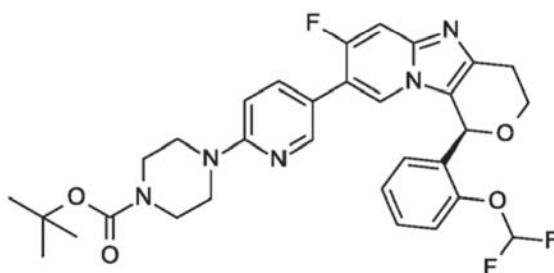


15 El *Ejemplo 23* (0,4 g, 0,7 mmol 1 equiv.) se disolvió en DCM (4 ml/mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml/mmol). La mezcla se agitó 2 h a t.a. Se añadió EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se descartó. La capa acuosa se basificó con Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo el *compuesto del título* (0,093 g, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 5H). CLEM (EN⁺), TR 2,7 min, 496,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 25

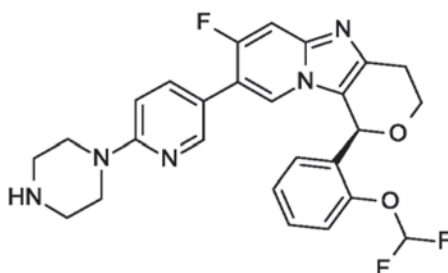
25 Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(S)-4-(2-difluorometoxi-fenil)-7-fluoro-1,4-dihidro-2H-3-oxa-4b,9-diaza-fluoren-6-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico



30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 7* (0,165 g, 0,4 mmol, 1,0 equiv.) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,194 g, 0,5 mmol, 1,25 equiv.) por el *Método C*. CLEM (EN⁺) TR 5,08 min, 596,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

35 (1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



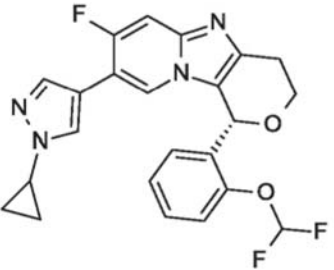
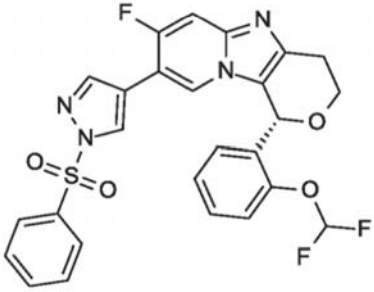
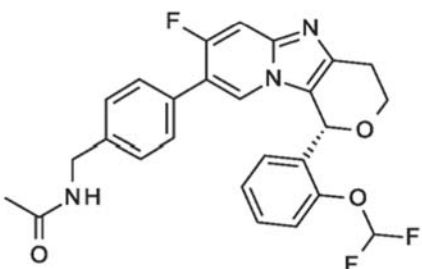
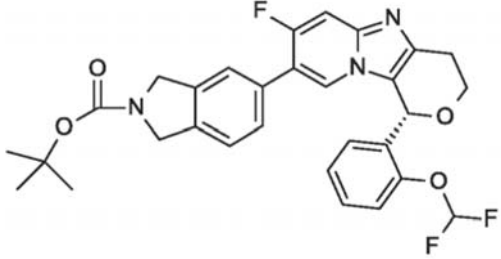
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 25 (238 mg, 0,4 mmol) y DCM (10 ml), TFA (10 ml) por el Método D (80 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,10 (m, 1 H), 5,65 (m, 2H), 5,56 (m, 2H), 5,43 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (m, 5H). CLEM (EN⁺), TR 2,65 min, 496 (M+H)⁺.

Ejemplos 27- 51

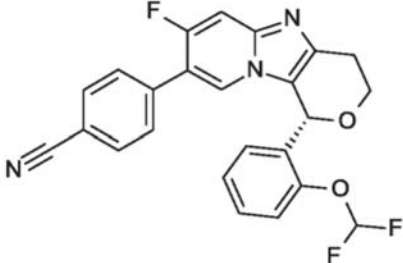
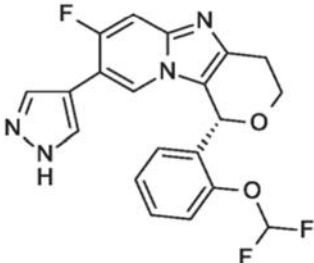
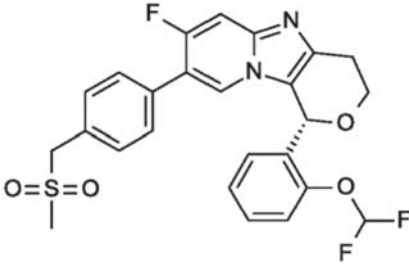
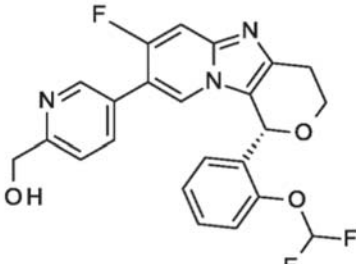
10 Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el Método C a partir del precursor asignado usando el ácido borónico o éster de boronato adecuado, tanto disponibles en el mercado como preparados como se ha expuesto en los intermedios anteriores.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
27	Ej. 6	Enantiómero 1: 1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,61 min, 489,2 (M+H) ⁺ .
28	Ej. 6	Enantiómero 1: (1R o S)-8-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 4,7 min, 452,2 (M+H) ⁺ .
29	Ej. 6	Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 4,1 min, 490 (M+H) ⁺ .

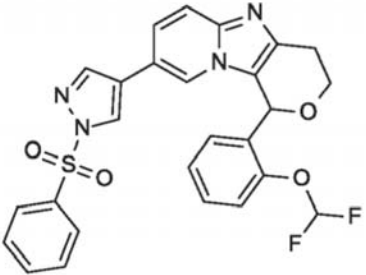
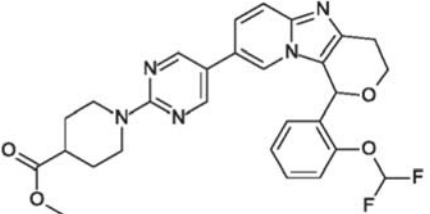
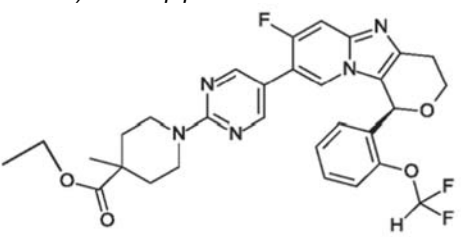
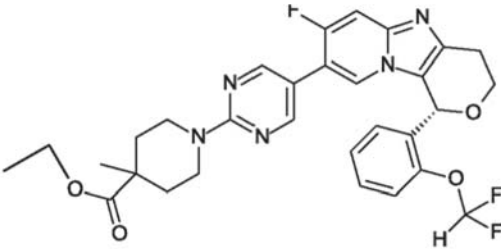
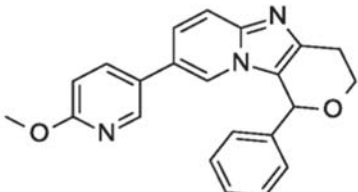
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
30	Ej. 6	<p>Enantiómero 1: (1R o S)-8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3': 4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 4,3 min, 441,3 (M+H) ⁺ .
31	Ej. 6	<p>Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3': 4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 4,9 min, 541,2 (M+H) ⁺ .
32	Ej. 6	<p>N-(4-{Enantiómero 1(1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}bencil) acetamida</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 4,1 min, 482,3 (M+H) ⁺ .
33	Ej. 6	<p>5-{Enantiómero 1(1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1,3-dihidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de terc-butilo</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 5,3 min, 552,4 (M+H) ⁺ .

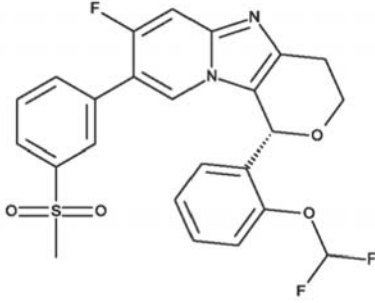
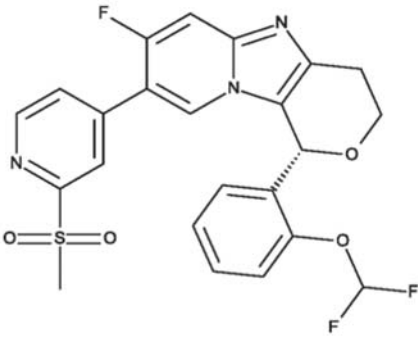
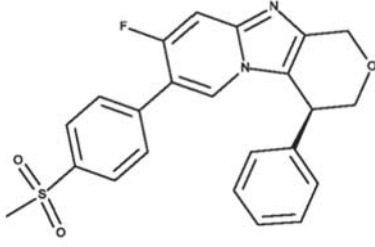
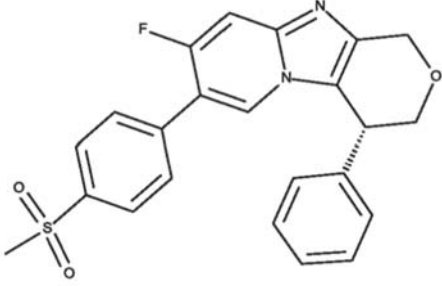
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
34	Ej. 6	<p>4-{Enantiómero 1(1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}benzoxitrilo</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 4,58 min, 436,0 (M+H) ⁺ .
35	Ej. 6	<p>Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 1,30 min, 401,0 (M+H) ⁺ .
36	Ej. 6	<p>Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 3,41 min, 503,2 (M+H) ⁺ .
37	Ej. 6	<p>(5-{Enantiómero 1(1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}piridin-2-il) metanol</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 3 min, 442,3 (M+H) ⁺ .

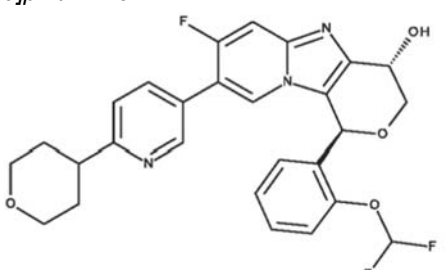
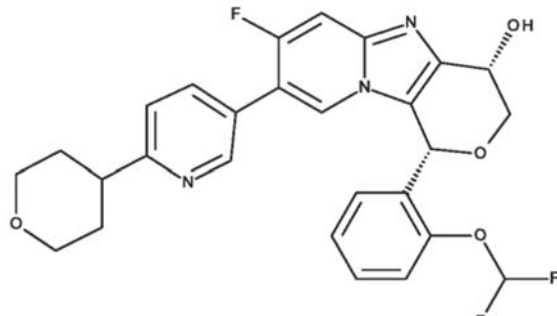
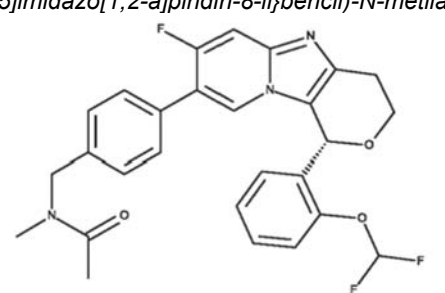
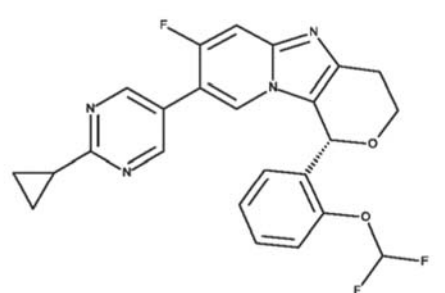
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
38	Ej. 3	difluorometil 2-{8-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-1-il]fenil éter	CLEM (EN ⁺), TR 4,61 min, 523 (M+H) ⁺ .
			
39	Ej. 3	(5-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo	CLEM (EN ⁺), TR 1,50 min, 536 (M+H) ⁺ .
			
40	Ej. 7	Éster etílico del ácido 1-(5-{enantiómero 2: (4R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico	CLEM (EN ⁺), TR 1,62 min, 582 (M+H) ⁺ .
			
41	Ej. 6	Éster etílico del ácido 1-(5-{enantiómero 1: (4S o R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico	CLEM (EN ⁺), TR 1,62 min, 582 (M+H) ⁺ .
			
42	Ej. 103	8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-fenil-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 5,67 min, 358 (M+H) ⁺ .
			

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
43	Ej. 6	<p>Enantiómero 1: (4S o R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[3-(metilsulfonil)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 3,97 min, 489 (M+H) ⁺ .
44	Ej. 6	<p>Enantiómero 1: (4S o R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[2-(metilsulfonil)piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 4,06 min, 490 (M+H) ⁺ .
45	Ej. 9	<p>Enantiómero 1: (4S o R)-8-fluoro-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-fenil-3,4-dihidro-1H-pirano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 4,28 min, 423 (M+H) ⁺ .
46	Ej. 10	<p>Enantiómero 2: (4R o S)-8-fluoro-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-fenil-3,4-dihidro-1H-pirano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺), TR 4,28 min, 423 (M+H) ⁺ .

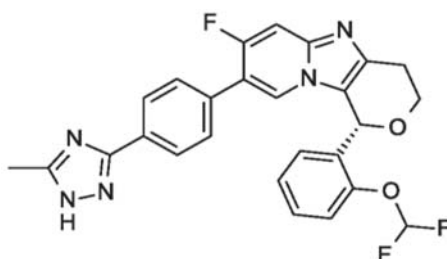
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
47	Ej. 11	Enantiómero 1: (1S,4S o R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-ol	CLEM (EN ⁺), TR 3,56 min, 512 (M+H) ⁺ .
			
48	Ej. 12	Enantiómero 2: (1S, 4R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-ol	CLEM (EN ⁺), TR 3,56 min, 512 (M+H) ⁺ .
			
49	Ej. 6	N-(4-{Enantiómero 1(1S o R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}bencil)-N-metilacetamida	CLEM (EN ⁺), TR 3,26 min, 512,0 (M+H) ⁺
			
50	Ej. 6	Enantiómero 1: (1S o R)-8-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,71 min, 453,6 (M+H) ⁺
			

Ejemplo 51

Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

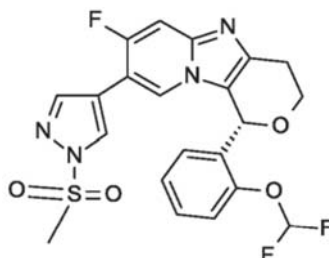
5



El *Ejemplo 34* (62 mg, 1 equiv.), clorhidrato de acetamidina (1,5 equiv.), bromuro de cobre (I) (0,05 equiv.) y Cs₂CO₃ (3 equiv.), se disolvieron en DMSO (20 ml/g) y la mezcla se calentó durante 18 h a 120 °C. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se trituró en acetonitrilo, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (7 mg, rendimiento del 10 %). CLEM (EN⁺) TR 3,94 min, 492,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

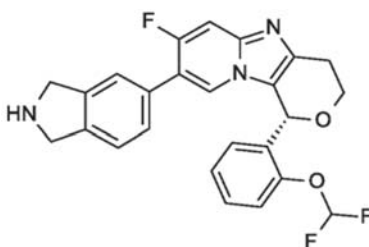
Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



A una solución del *Ejemplo 35* (40 mg, 1 equiv.) en DCM se añadió TEA (1,5 equiv.). Después de agitar 5 min a t.a., se añadió cloruro de metanosulfonylo (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 min, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido vidrioso (15 mg, rendimiento del 31 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (td, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,20 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J 76,1,71,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,26 (dt, J 11,2, 4,5 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,16 - 3,26 (m, 1H), 3,00 (dt, J 16,5, 3,8 Hz, 1H). CLEM (EN⁺), TR 4,4 min, 479,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

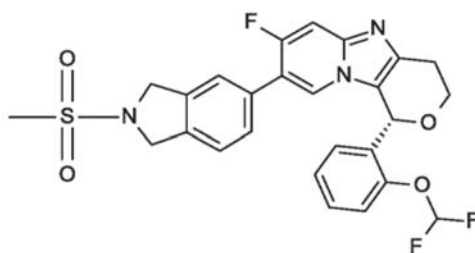
Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 33*, (190 mg, 1 equiv.) y ácido trifluoroacético (2 ml/g) por el *Método D* (2 mg, 1,3 %). CLEM (EN⁺), TR 4,14 min, 452,3 (M+H)⁺

Ejemplo 54

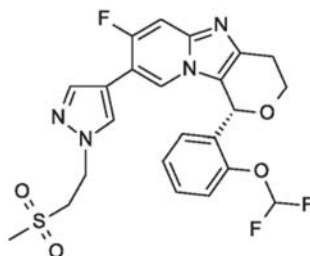
Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[2-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



El *compuesto del título* se preparó a partir del mismo método que para el *Ejemplo 52* a partir del *Ejemplo 54* (20 mg, 1 equiv.), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (2 mg, 8,5 %). CLEM (EN⁺), TR 4,5 min, 530,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

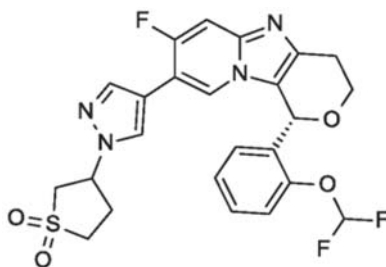
10 Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



15 A una solución del *Ejemplo 35* y K₂CO₃ (3 equiv.) en acetonitrilo (5 ml/mmol), se añadió 1-bromo-2-(metilsulfonyl)etano (1,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18h en un vial cerrado. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (td, J 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,19 (t, J 7,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,73 (t, J 76,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,62 (t, J 6,2 Hz, 2H), 4,24 (td, J 9,6, 4,6 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,64 (t, J 5,7 Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,55 (s, 3H). CLEM (EN⁺), TR 3,2 min, 507,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

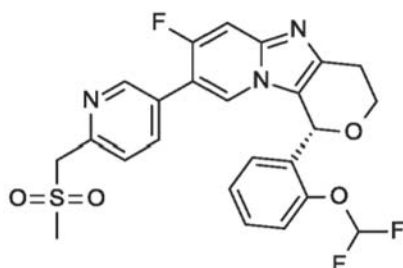
25 Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[1-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



30 El *compuesto del título* se preparó siguiendo el Método usado para el *Ejemplo 55* pero a partir del *Ejemplo 35* y 1,1-dióxido de 3-bromotetrahidrotiofeno (1,2 equiv.), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (83 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (td, J 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J 7,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,19 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,08 (dt, J 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,72 (dd, J 76,5, 71,5 Hz, 1H), 6,68 (dt, J 6,5, 2,2 Hz, 0,5H), 5,36 (s, 1H), 5,09 (quint, J 7,4 Hz, 1H), 4,24 (dt, J 11,2, 4,6 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,73 (m, 2H). CLEM (EN⁺), TR 3,3 min, 519,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

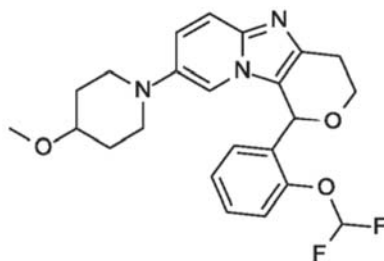
40 Enantiómero 1: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[6-[(metilsulfonyl)metil]piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



5 A una solución del *Intermedio 29* (61 mg, 1 equiv.) en etanol (16 ml/g), se añadieron metano sulfonato sódico (4 equiv.) y yoduro sódico (0,1 equiv.). Después, la mezcla se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 15 min, se concentró, se diluyó en DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 % de EtOAc, seguido de DCM/MeOH 98/2->95/5 %), produciendo el *compuesto del título* en forma de una goma de color blanco (21 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,71 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,44 (td, J 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (dd, J 76,5, 71,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,21 (dt, J 10,3, 4,8 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J 12,0, 7,7, 4,5 Hz, 1H), 3,19 (dt, J 16,2, 5,7 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (s, 3H). CLEM (EN⁺), TR 3,3 min, 504,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 58 (método e)

15 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

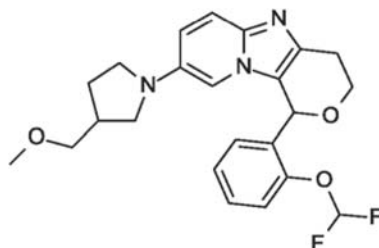


20 A una solución del *Ejemplo 3* en dioxano (20 ml/mmol) se añadieron 4-metoxipiperidina (1,5 equiv.), tBuONa (2,4 equiv.) y Pd₂dba₃ (0,1 equiv.), Xantphos (0,2 equiv.) y fluoruro de cesio (4 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de a un filtro de tamaño de poro de 45 μm y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (95/5 de DCM/amoniaco metanólico) para dar el producto deseado puro, produciendo el *compuesto del título* en forma de una película sólida de color blanquecino (8 mg, rendimiento del 15 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J 9,8, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J 76,6, 71,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,22 (dt, J 11,0, 4,8 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J 11,9, 8,1, 4,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,14-3,26 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,67 (m, 2H). CLEM (EN⁺), TR 4,3 min, 430,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplos 59-62

Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el *Método E* a partir del precursor asignado usando la amina adecuada, tanto disponibles en el mercado como preparados como se ha expuesto en los intermedios anteriores.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	RMN ¹ H/CLEM
59	Ej. 3	1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 4,5 min, 430,1 (M+H) ⁺ .



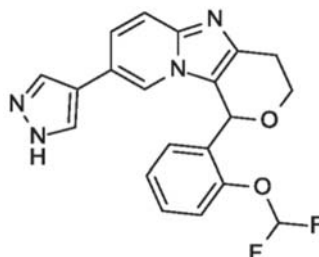
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	RMN ¹ H/CLEM
60	Ej. 3	1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,97 min, 479 (M+H) ⁺ .
61	Ej. 3	1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-(3-metoxiazetidín-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 4,15 min, 402 (M+H) ⁺ .
62	Ej. 3	1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-(3-metoxipirrolidín-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 4,29 min, 416 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 63

1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

5



Al *Ejemplo 31* (20 mg, 1 equiv.) disuelto en THF (200 ml/mmol) se añadió TBAF (6 equiv.) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se inactivó con salmuera, se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa, produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color naranja (20,7 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (m, 3H), 5,63 (m,

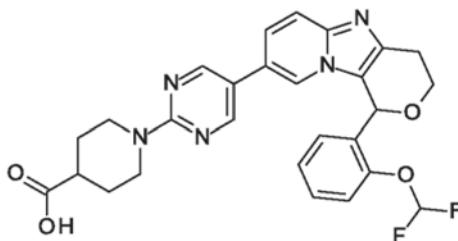
10

1H), 5,55 (m, 3H), 5,40 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). CLEM (EN⁺), TR 3,7 min, 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 64 (método f)

5

Ácido 1-(5-((1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico



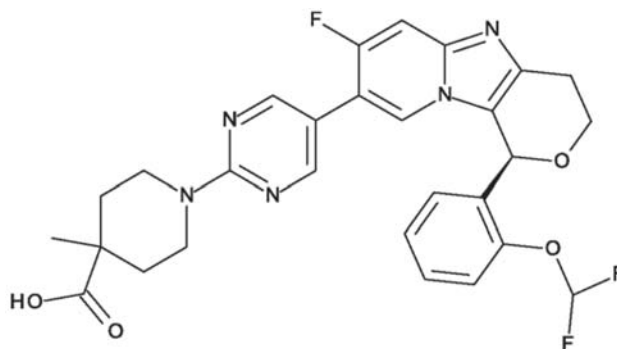
10

El *Ejemplo 39* (0,234 g, 0,44 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y 2 ml de agua. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,037 g, 0,87 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La reacción se concentró al vacío y se disolvió en una cantidad mínima de agua. La mezcla se trató con unas gotas de HCl 6 M y se formó un precipitado. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se purificó por HPLC prep., produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,076 g, 33 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,34 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,81 (dd, J 7,6 Hz, J 1,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,94 (t, J 5,4 Hz, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,47 (m, 2H). CLEM (EN⁺), TR 1,86 min, 522,1 (M+H)⁺.

15

20 Ejemplo 65

Ácido 1-(5-{enantiómero 2: (1R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

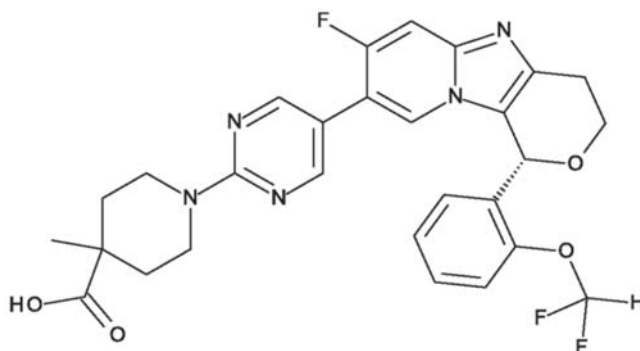


25

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 40* (0,25 g, 0,43 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (0,036 g, 0,87 mmol) por el *Método F* (0,12 g, 53 %). CLEM (EN⁺), TR 1,40 min, 554,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 66

Ácido 1-(5-{enantiómero 1: (1S o R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

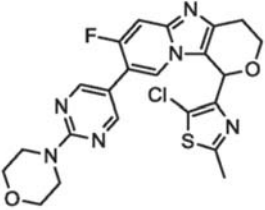
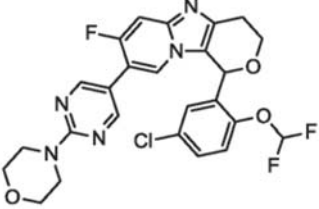
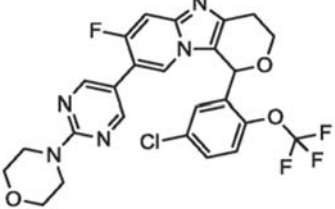
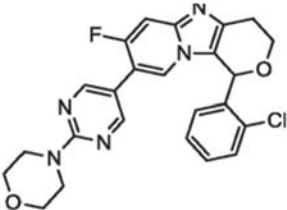
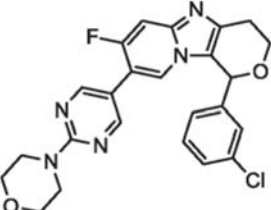


35

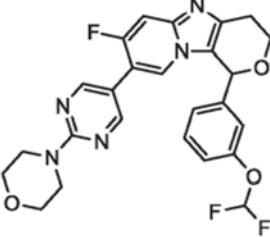
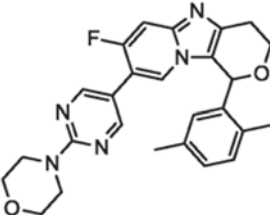
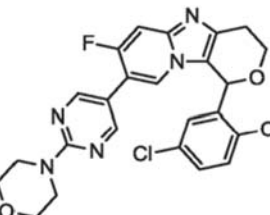
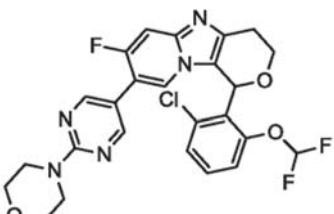
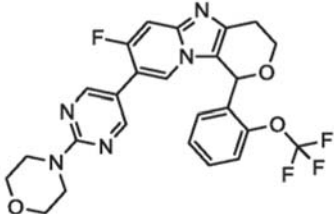
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 41 (0,25 g, 0,43 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (0,036 g, 0,87 mmol) por el Método F (0,12 g, 53 %). CLEM (EN⁺), TR 1,40 min, 554,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplos 67-98

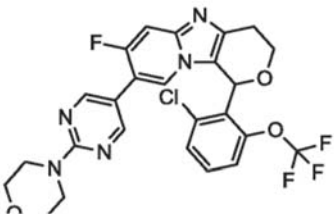
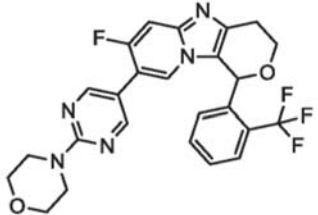
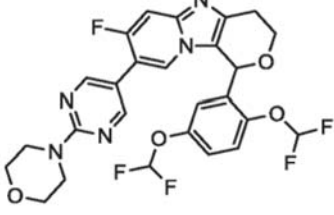
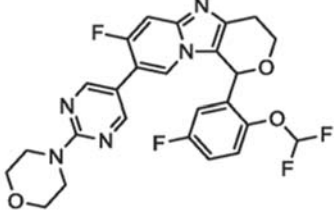
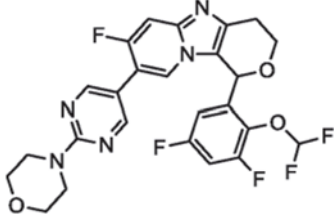
Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el Método A y posteriormente el Método B a partir del precursor asignado usando el aldehído adecuado.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
67	Int 22	1-(5-cloro-2-metiltiazol-4-il)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,34 min, 487,0 (M+H) ⁺ .
68	Int 22	1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,78 min, 532,0 (M+H) ⁺ .
69	Int 22	1-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,89 min, 550,0 (M+H) ⁺ .
70	Int 22	1-(2-clorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,62 min, 466,0 (M+H) ⁺ .
71	Int 22	1-(3-clorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,66 min, 466,0 (M+H) ⁺ .

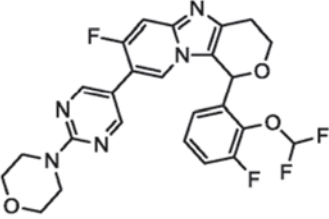
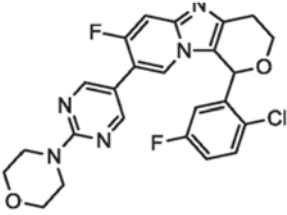
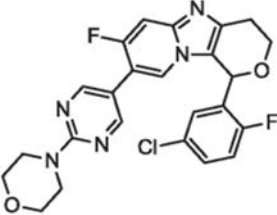
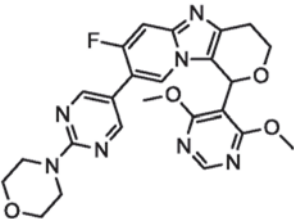
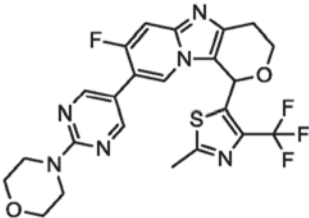
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
72	Int 22	1-(3-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,58 min, 498,0 (M+H) ⁺ .
			
73	Int 22	1-(2,5-dimetilfenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,74 min, 460,0 (M+H) ⁺ .
			
74	Int 22	1-(2,5-diclorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,79 min, 500,0 (M+H) ⁺ .
			
75	Int 22	1-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,64 min, 532,0 (M+H) ⁺ .
			
76	Int 22	7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺), TR 3,80 min, 516,0 (M+H) ⁺ .
			

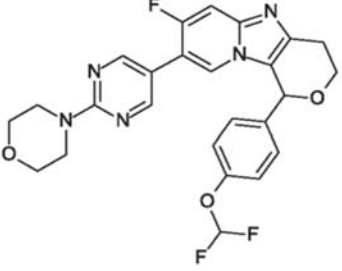
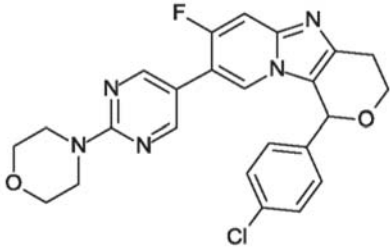
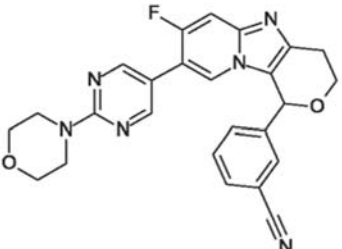
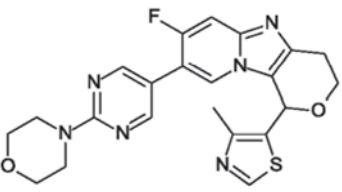
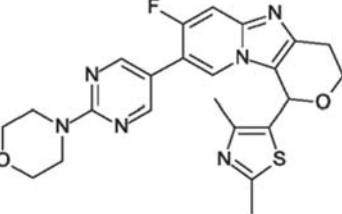
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
77	Int 22	1-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,80 min, 550,0 (M+H) ⁺ .
78	Int 22	7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,74 min, 500,0 (M+H) ⁺ .
79	Int 22	1-(2,5-bis(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,66 min, 564,0 (M+H) ⁺ .
80	Int 22	1-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,61 min, 516,0 (M+H) ⁺ .
81	Int 22	1-(2-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,67 min, 534,0 (M+H) ⁺ .

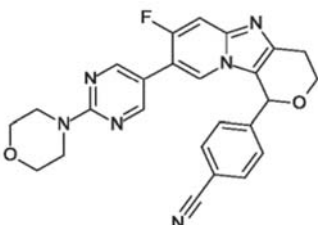
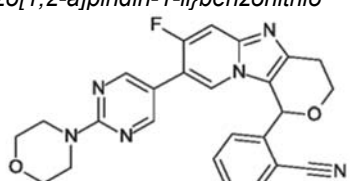
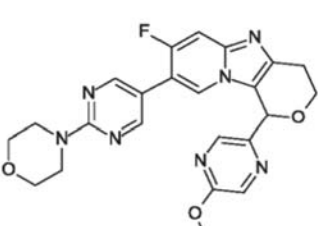
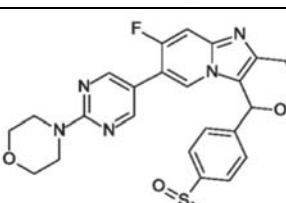
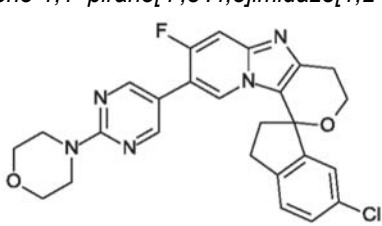
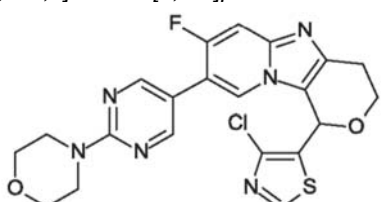
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
82	Int 22	1-(2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,66 min, 516,0 (M+H) ⁺ .
83	Int 22	1-(2-cloro-5-fluorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,65 min, 484,0 (M+H) ⁺ .
84	Int 22	1-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,65 min, 484,0 (M+H) ⁺ .
85	Int 22	1-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-7-fluoro-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,18 min, 494,0 (M+H) ⁺ .
86	Int 22	7-fluoro-1-(2-metil-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,51 min, 521,0 (M+H) ⁺ .

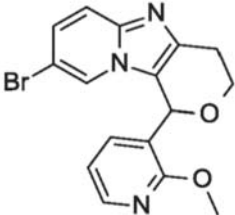
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
87	Int 22	1-[4-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	pirimidin-5-il]-3,4- CLEM (EN ⁺), TR 3,60 min, 498,0 (M+H) ⁺ .
88	Int 22	1-(4-clorofenil)-7-fluoro-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 2,08 min, 466,0 (M+H) ⁺ .
89	Int 22	3-{7-fluoro-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-1-il}benzocnitrilo 	CLEM (EN ⁺), TR 1,38 min, 466,0 (M+H) ⁺ .
90	Int 22	7-fluoro-1-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	pirimidin-5-il]-3,4- CLEM (EN ⁺), TR 1,25 min, 453,0 (M+H) ⁺ .
91	Int 22	1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-7-fluoro-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	pirimidin-5-il]-3,4- CLEM (EN ⁺), TR 1,25 min, 467,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

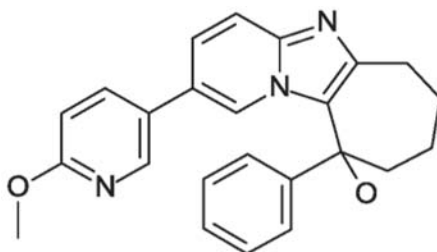
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
92	Int 22	4-{7-fluoro-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-1-il}benzonitrilo 	CLEM (EN ⁺), TR 1,33 min, 457,0 (M+H) ⁺ .
93	Int 22	2-{7-fluoro-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-1-il}benzonitrilo 	CLEM (EN ⁺), TR 1,32 min, 457,0 (M+H) ⁺ .
94	Int 22	7-fluoro-1-(5-metoxipirazin-2-il)-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 1,29 min, 464,0 (M+H) ⁺ .
95	Int 22	7-fluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 1,24 min, 510,0 (M+H) ⁺ .
96	Int 22	6-cloro-7'-fluoro-8'-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3,3',4'-tetrahidroespiro[indeno-1,1'-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina] 	CLEM (EN ⁺), TR 1,35 min, 492,0 (M+H) ⁺ .
97	Int 22	1-(4-cloro-1,3-tiazol-5-il)-7-fluoro-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 1,35 min, 473,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
98	Int 10	8-bromo-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina 	CLEM (EN ⁺), TR 3,72 min, 360,2/362,2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 99

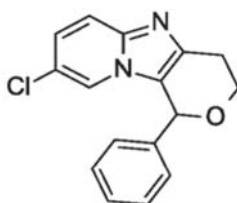
5 2-(6-metoxipiridin-3-il)-10-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-10-ol



10 Se añadió bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 650 µl, 0,66 mmol, 4,00 equiv.) a una solución enfriada (0 °C) del *Intermedio 24* (50 mg, 016 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de la adición, se dejó que la temperatura alcanzara t.a. y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat., después se hizo alcalina con K₂CO₃(s). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 5 % en DCM) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (38 mg, 60 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 6H), 6,71 (d, J 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,22 - 3,00 (m, 2H), 2,60 (s a, 1H), 2,48 - 2,28 (m, 2H), 2,06 - 1,74 (m, 3H), 1,70 - 1,48 (m, 1H).

Ejemplo 100

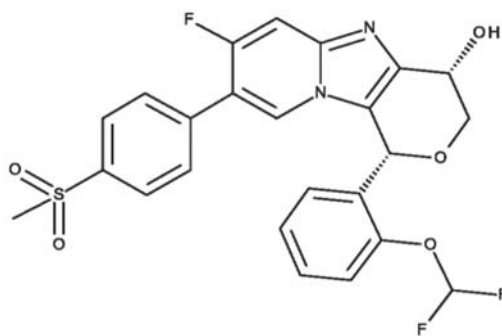
20 8-cloro-1-fenil-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina



25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 2* (0,200 g, 1,02 mmol) y dimetoximetilbenceno (155 mg, 1,02 mmol) por el *Método B* (90 mg, 78 %). CLEM (EN⁺) 285,1/287,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

30 (1R o S,4S o R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-ol



Una solución A se preparó con el *Ejemplo 27* (5,07 mg, 0,0113 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo y se diluyó con 8 ml de agua para alcanzar unos 0,5 mg/ml. Una solución B se preparó a partir de una solución de hidrato de sal disódica de 6-fosfato de D-glucosa (2,113 g, 100 mM), fosfato de dibucleótido de B-nicotinamida adenina (533,5 mg, 10 mM) y 700 μ l de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (1 M) en 69 ml de tampón fosfato (100 mM, pH = 7,4). En un tubo de vidrio, se incubaron 5,5 ml de tampón fosfato, 1 ml de microsoma de ratón (20 mg/ml de un grupo CD1 macho de 1042, M1000), 1 ml de solución A, 2,5 ml de solución B, 12 μ l de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa a 37 °C con hinchamiento durante 30 minutos. La incubación se detuvo mediante la adición de 5 ml de acetonitrilo y el tubo se centrifugó durante 15 minutos a 3000 rpm. El *compuesto del título* se purificó del sobrenadante por CLEM preparativa 2D, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (312 μ g, 6 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (d, J 8,0 Hz, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,30 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,23 (s, 3H). CLEM (EN $^+$), TR 3,67 min, 505 (M+H) $^+$.

15 Ejemplos 102-106

Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el Método C a partir del precursor asignado usando el ácido borónico o éster de boronato adecuado, tanto disponibles en el mercado como preparados como se ha expuesto en los intermedios anteriores.

20

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
102	Int 30	2-(4-((1R,4S)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il) fenil)-2-metilpropanonitrilo	CLEM (EN $^+$) TR 1,50 min 528,0 (M+H) $^+$.
103	Int 31	2-(4-((1S,4S)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il} fenil)-2-metilpropanonitrilo	CLEM (EN $^+$) TR 1,52 min 528,0 (M+H) $^+$.

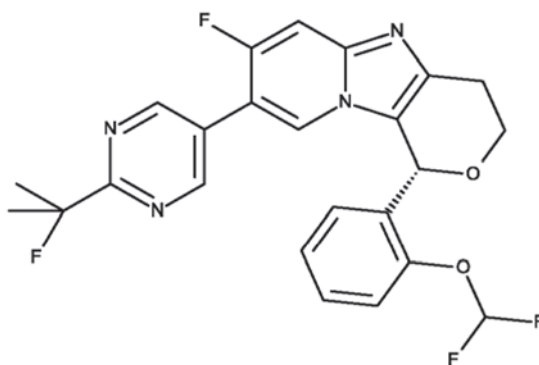
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del Compuesto	CLEM
104	Int 30	(1R,4S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,50 min 513,0 (M+H) ⁺ .
105	Int 31	(1S,4S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,50 min 513,0 (M+H) ⁺ .
106	Ej. 6	2-(5-((1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,50 min 471,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 107

(1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-fluoro-8-[2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]piridina

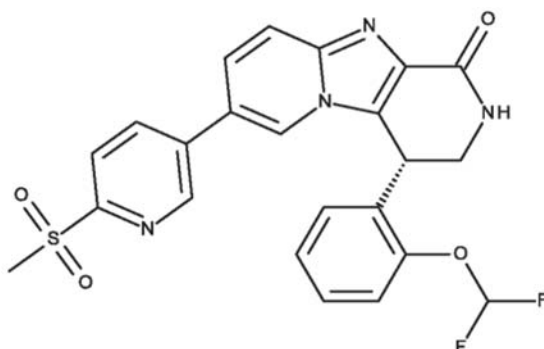
5



5 A una solución del *Ejemplo 106* (308 mg, 0,655 mmol) en 3 ml de DCM se añadió en porciones, a 0 °C, tetrafluoroborato de difluoro(morfolino)sulfonio (175 mg, 0,720 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después durante 18 h a t.a. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (2 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 24 % en heptano) produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 21 %). CLEM (EN⁺), TR 4,53 min, 473,3 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 108**

(4R o S)-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:4,5-c']dipiridin-1(2H)-ona y (4S o R)-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:4,5-c']dipiridin-1(2H)-ona



15 A una solución del *Intermedio 39* (250 mg, 0,53 mmol) en (2:1) DCM (4 ml): ácido metanosulfónico (2 ml) a 0 °C se añadió en porciones azida sódica (51,93 mg, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó con NaOH 6 N y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC quiral (20:80 de MeOH:CO₂ con una columna de Cellulose 3), produciendo el *Ejemplo 108* en forma de un sólido de color amarillo pálido, TR 4,79 minutos (8,3 mg, 7 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (dd, J 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,47 - 6,99 (m, 4H), 6,40 - 6,32 (m, 1H), 5,19 - 5,01 (m, 1H), 4,08 (dd, J 12,7, 5,8 Hz, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,29 (s, 3H). CLEM (EN⁺), TR 1,21 min, 485,0 (M+H)⁺

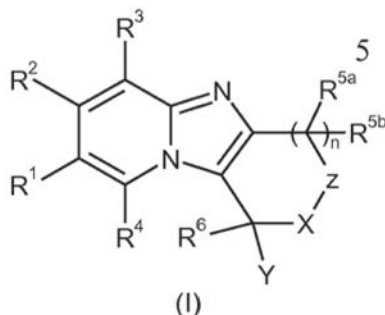
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5

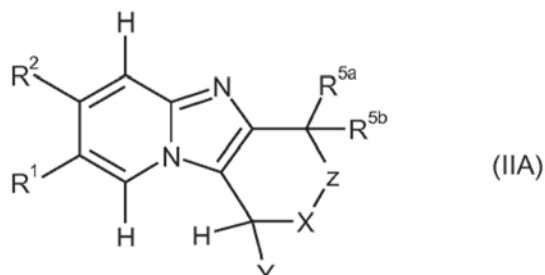


en la que

- 10 n representa un número entero igual a 1 o 2;
 Y representa, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoniloxi (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆);
 X representa metileno, oxígeno o -NH-;
 Z representa metileno, oxígeno o -NH-;
 20 R¹ representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heteroaril-aril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre 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, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, aril-sulfinilo, alquilsulfinil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfinil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfinil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo;
 R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo C₂₋₆;
 R^{5a} y R^{5b} representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR^bR^c, -S(O)₂R^a, -, -OR^a u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalcoxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfinil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi;
 o R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH; y
 40 R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, o R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con halógeno; y
 R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ u oxo;
 45 R^b representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcoxicarbonilo C₂₋₆, dialquilamino (C₁₋₆) y alcoxicarbonilamino C₂₋₆;
 R^c representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo C₂₋₆ o alcoxicarbonilo C₂₋₆; y
 50 R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

55 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA) o un N-óxido del mismo o una

sal farmacéuticamente aceptable,

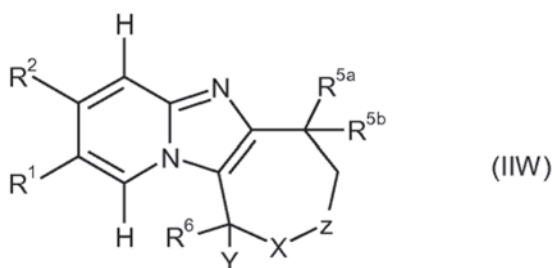


5 en la que

R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o ciano; o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcóxicarbonilo C₂₋₆; y
X, Y, Z, R¹, R^{5a}, R^{5b} y R^d son como se definen en la reivindicación 1.

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIW), o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

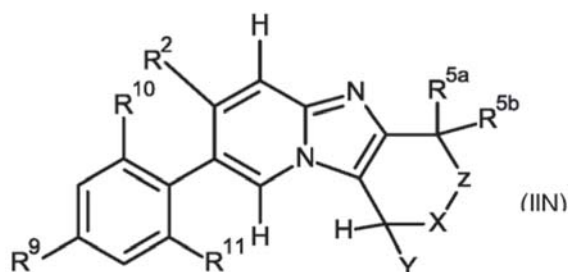
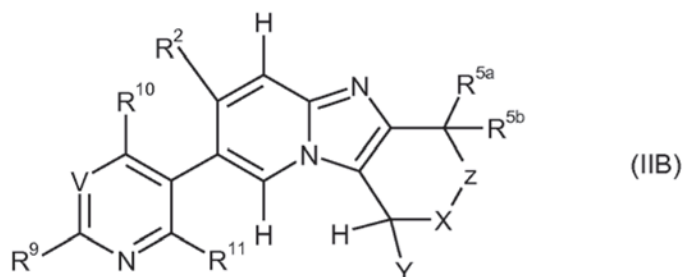


15

en la que X, Y, Z, R¹, R², R^{5a}, R^{5b} y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIB) o (IIN), o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20



25 en la que

V representa C-R¹² o N;
R⁹ representa alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), (hidroxi)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), carboxi, oxo o alquiloxicarbonilo C₂₋₆; o cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, trifluorometilo, hidroxi,

30

alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, oxo y carboxi;

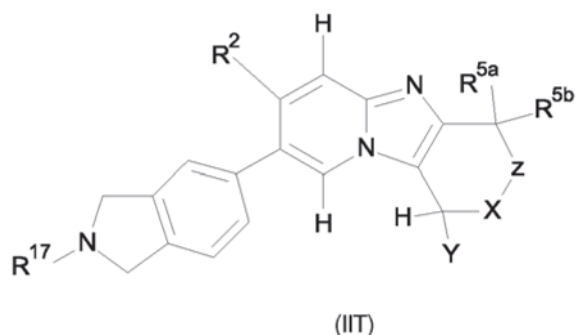
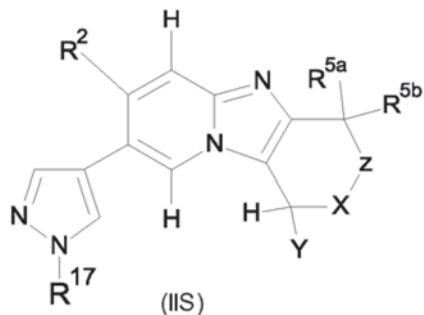
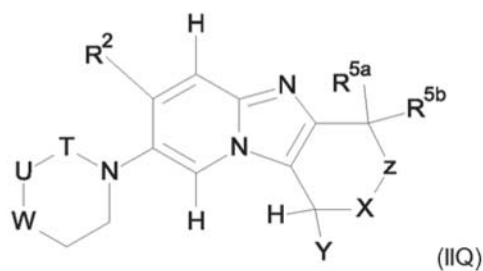
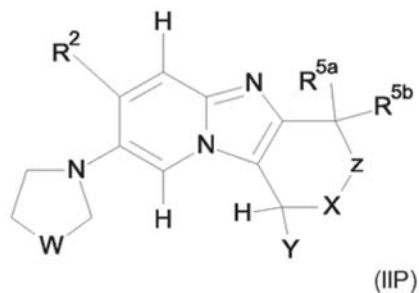
R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo; -NR^bR^c u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆;

5 R¹² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

R² es como se define en la reivindicación 2;

X, Z, Y, R^{5a}, R^{5b}, R^a, R^b y R^c son como se definen en la reivindicación 1.

10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 representado por la fórmula (IIP), (IIQ), (IIS) o (IIT), o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 en la que

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂;

U representa C(O) o S(O)₂;

20 W representa O, N(R¹⁴) o C(R¹⁵)(R¹⁶);

R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilcarbonilo C₂₋₆;

R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)] [N-alquil (C₁₋₆)] sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilaminosulfonilo (C₂₋₆),

25 alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo;

R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilalquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxicarbonilo C₂₋₆;

X y Z son como se definen en la reivindicación 1;

30 Y, R², R^{5a}, R^{5b} son como se definen en la reivindicación 2; y

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la reivindicación 4.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X representa un átomo de oxígeno.

35 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z representa un grupo metileno.

40 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y representa (difluorometoxi)fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo o (difluorometoxi)(ciano)fenilo. 2-difluorometoxifenilo.

45 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² representa hidrógeno o halógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{5a} representa hidroxilo o hidrógeno y en el que R^{5b} representa hidrógeno o metilo.
- 5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, metilo y metilsulfonilo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que V representa N.
- 10 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que W representa NH.
14. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 15 15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno que se selecciona entre un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.
- 20 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.