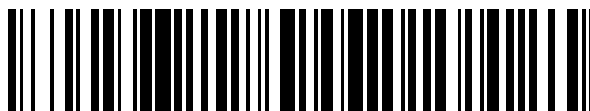


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 199**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086520**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14811826 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3080118**

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

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321748

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

13.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 793 199 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 tetrahidroimidazopiridina como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol fusionados y a su uso en terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados sustituidos farmacológicamente activos de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina. 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, 10 trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

Ya hay disponibles en el mercado diversos productos capaces de modular la actividad de TNF α . Todos están aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes 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®), 20 anticuerpos quiméricos tales como infliximab (Remicade®), y fragmentos Fab' pegilados tales como certolizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión de receptor de TNF α soluble disponible en el mercado es etanercept (Enbrel®).

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 condiciones 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). 30

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son potentes moduladores de la actividad de TNF α , son por 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. 35

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 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 acoplarse 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. 40 45

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 del TNF α humano. 50

El documento WO 2008/134354 describe un grupo de compuestos bicíclicos condensados que demostraron ser útiles para inhibir TNF α .

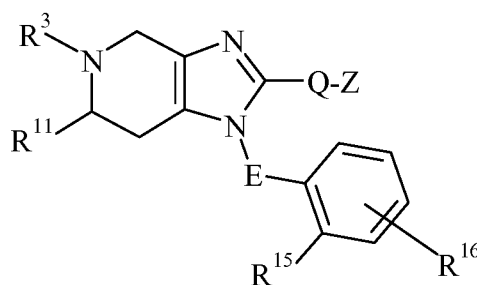
55 Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela o sugiere la clase estructural precisa de derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina como se proporciona por la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia que se describe en el presente documento. De hecho, cuando se someten a ensayo en ese ensayo, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, por lo general de 5 μ M o menos, normalmente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferentemente de 20 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*). 60 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 línea celular transfectada HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo IFNβ fusionado a cinco sitios de unión de NF-κB. La secreción de SEAP por estas células es estimulada de manera dependiente de la concentración por TNFα. Cuando se someten a ensayo en el bioensayo 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 menos, generalmente de 20 μM o menos, por lo general de 5 μM o menos, normalmente de 1 μM o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferentemente de 20 nM o menos (como anteriormente, el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ menor indica un compuesto más activo).

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIA) 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:



(IIA)

en donde

E representa -CH₂-;

Q representa -CH₂- o -CH₂O-;

Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquildioxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquil C₂₋₆-carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo;

R³ representa -CONR^bR^c; o R³ representa heteroarilo, un grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre dialquilamino (C₁₋₆);

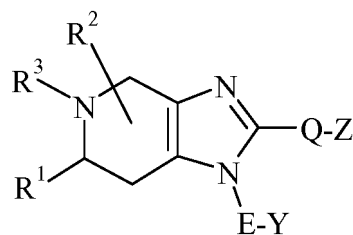
R¹¹ representa hidrógeno;

R¹⁵ representa halógeno o difluorometoxi;

R¹⁶ representa hidrógeno o halógeno; y

R^b y R^c, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, isoxazolidino-2-ilo, tiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo u homopiperazino-1-ilo; y los grupos heteroarilo referidos anteriormente se seleccionan independientemente entre furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-6][1,4]-dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]-piridinilo, pirrolo[3,4-6]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[2,1-6]-tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-6]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.

En este documento también se discute 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:



(I)

en donde

- 5 E representa un enlace covalente; o E representa $-S(O)_2-$ o $-N(R^4)-$; o E representa una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;
- Q representa un enlace covalente; o Q representa $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ o $-N(R^5)S(O)_2-$; o Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo
- 10 seleccionados independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$;
- Y representa cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar
- 15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$ o $-Z^1-C(O)-Z^2$, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; Z^1 representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo; Z^2 representa arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo;
- 20 R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SFs$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^e$, $-N(SO_2R^e)_2$, $-NHSO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$, $-SO_2NR^bR^c$ o $-SO(NR^b)R^d$; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicicloalquilo C_{4-9} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilaril (C_{1-6}), heteroaril-heterocicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 25 R^3 representa hidrógeno, trifluorometilo, $-SO_2R^a$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$, $-SO_2NR^bR^c$ o $-SO(NR^a)R^e$; o R^3 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril-, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 30 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R^a representa alquilo C_{1-6} , arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 40 R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^b y R^c , cuando se toman junto 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, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 45 R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y
- 50 R^e representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

55 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIA) como se ha definido anteriormente o un *N*-

óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso 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 .

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

10 También se desvela en el presente documento un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de TNF α que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IIA) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo.

15 En el presente documento se desvela adicionalmente un método para 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, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IIA) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo.

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

25 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales, sin embargo, pueden 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 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, cuando los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo, carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario y sales de meglumina.

30 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IIA) anteriores. Tales 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, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (IIA) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.

35 La presente invención también incluye cocristales dentro de su ámbito. 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 hagan 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 formadores de cocristales, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

40 La presente invención describe dentro de su alcance profármacos de los compuestos de fórmula (IIA) anteriores. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula (IIA) que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto de fórmula (IIA) requerido. 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.

45 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 ramificados, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y propilo de cadena lineal o ramificada, grupos butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo,

etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas, tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆" deben interpretarse en consecuencia.

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

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

10

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 puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

15

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.

20

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 bicíclico saturado. Grupos bicicloalquilo típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo.

25

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.

30

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

35

40

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

45

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

50

55

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

60

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 donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-

65

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[2,1-6]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-6]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y grupos cromenilo.

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

Cuando los compuestos de fórmula (IIA) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir por tanto como enantiómeros. Cuando los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende al uso de todos esos enantiómeros y diastereómeros, y a sus mezclas en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (IIA) y las fórmulas representadas a continuación están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (IIA) pueden existir en forma de tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) o enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) o hidroximina ($\text{N}=\text{COH}$). La Fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre otra cosa.

Debe apreciarse que cada átomo individual presente en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas a continuación, de hecho, puede estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos naturales, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferentemente ^1H . De forma análoga, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferentemente ^{12}C .

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

Q representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ o $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$; o Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$;

Z representa cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-\text{Z}^1-\text{Z}^2$ o $-\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^2$, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Z^1 y Z^2 son como se han definido anteriormente.

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

R^1 representa halógeno o ciano; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicicloalquilo C_{4-9} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilaril (C_{1-6})-, heteroaril-heterocicloalquilo (C_{3-7})-, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

E, Q, Y, Z, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención comprenden una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, los valores típicos de los mismos incluyen metileno ($-\text{CH}_2-$), (metil)metileno, etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, dichas cadenas están no sustituidas, monosustituidas o disustituidas. Normalmente, tales cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, dichas cadenas están no sustituidas. En otra realización, dichas cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, dichas cadenas están disustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , carboxi-alcoxi (C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , carboxi, benciloxicarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} y dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}).

Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen fluoro, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, carboximetoxi, amino, acetilamino, carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

5 Varios aspectos y realizaciones de compuestos de fórmula (I), desvelados en el presente documento, se exponen posteriormente.

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

En una segunda realización, E representa $-S(O)_2-$ o $-N(R^4)-$. En un primer aspecto de esa realización, E representa $-S(O)_2-$. En un segundo aspecto de esa realización, E representa $-N(R^4)-$.

15 En una tercera realización, E representa una cadena de alquileo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, E representa un enlace de metileno ($-CH_2-$) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, E representa un conector (metil)metileno opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, E representa un conector (etil)metileno opcionalmente sustituido.

20 En general, E representa un enlace covalente; o E representa $-N(R^4)-$; o E representa una cadena de alquileo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

Normalmente, E representa $-N(R^4)-$; o E representa una cadena de alquileo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

25 Adecuadamente, E representa un enlace covalente; o E representa $-N(R^4)-$; o E representa metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

35 Los ejemplos seleccionados entre sustituyentes típicos en el enlace representado por E incluyen halógeno, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , carboxi-alcoxi (C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

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

Valores típicos de E incluyen $-N(R^4)-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(OCH_2CO_2H)-$, $-CH(NHCOCH_3)-$, $-CH(CO_2bencil)-$, $-CH(CH_3)-$ y $-CH(CH_2CH_3)-$; o E puede representar un enlace covalente.

45 Valores ilustrativos de E incluyen $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$.

Valores adecuados de E incluyen $-N(R^4)-$ y $-CH_2-$. En una realización, E representa $-N(R^4)-$. En otra realización, E representa $-CH_2-$.

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

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

55 En una realización adicional, E representa $-CH(CH_3)-$. En un aspecto particular de esa realización, el conector $-CH(CH_3)-$ representado por E está en la configuración estereoquímica (R).

En una realización adicional, E representa $-CH(CH_2CH_3)-$.

60 En una primera realización, Q representa un enlace covalente, mediante lo que el entero Z está unido directamente al anillo de imidazol.

En una segunda realización, Q representa $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ o $-N(R^5)S(O)_2-$. En un primer aspecto de esa realización, Q representa $-O-$. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa $-S-$. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa $-S(O)-$. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa $-S(O)_2-$. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa $-S(O)(NR^5)-$. En un

65

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

- 5 En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. En un primer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende un engarce que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende dos engarces que contienen heteroátomo seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende tres engarces que contienen heteroátomo seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$ y $-N(R^5)C(O)-$.

Normalmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno o dos engarces que contiene heteroátomo seleccionado entre $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, y $-N(R^5)C(O)-$.

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

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

Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^5)-$; o Q representa $-CH_2-$, $-CH(F)-$, $-CF_2-$, $-CH(CN)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(OH)CF_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH(CH_3)O-$, $-C(CH_3)_2O-$, $-CH(CH_2CH_3)O-$, $-CH(CF_3)O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)-$, $-CH_2S(O)_2-$, $-CH_2N(R^5)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2CH_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH(F)-$, $-CH_2OCF_2-$, $-CH_2OCH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)OCH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2N(R^5)-$, $-CH_2N(R^5)CH_2-$, $-CH_2N(R^5)C(O)-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2N(R^5)C(O)-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CF_2-$, $-CH_2OCH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2OCH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2C(O)N(R^5)-$ o $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2-$.

- 40 Oportunamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2N(R^5)-$ o $-CH_2OCH_2-$.

- 45 Apropiadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-CH_2-$ o $-CH_2O-$.

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

- 50 En general, Y representa cicloalquilo C_{3-7} , arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

- 55 En una primera realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} disustituido.

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

- 65 En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} .

7 disustituido.

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

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

10 Apropiadamente, Y representa fenilo, tienilo o tiazolilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

15 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, alquilsulfinilo 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).

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

25 Ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen halógeno y difluorometoxi, especialmente halógeno.

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

35 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen fluoro, cloro, ciano y difluorometoxi, especialmente cloro.

Ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen cloro y difluorometoxi, especialmente cloro.

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

55 Valores seleccionados de Y incluyen fenilo, diclorofenilo, dimetilfenilo, (difluorometoxi)fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, metilsulfoniloxi)fenilo, metiltienilo y dimetiltiazolilo.

Valores adecuados Y incluyen diclorofenilo y (difluorometoxi)fenilo.

60 En una realización, Y representa fenilo.

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

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

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

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

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

5

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

En una realización, Z representa hidrógeno.

10 En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

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

15

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

20

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

25

Apropiadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En general, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30

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

35

Oportunamente, Z representa hidrógeno; o Z representa metilo, fenilo o piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

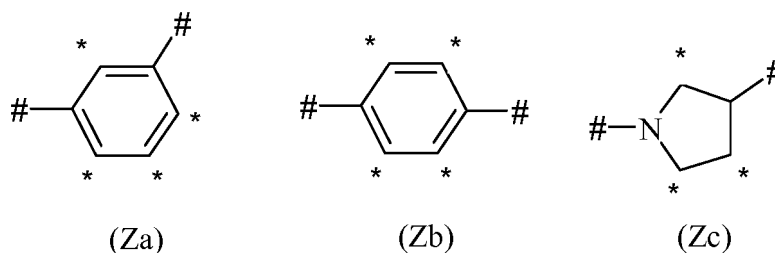
40

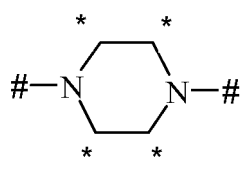
Más generalmente, Z representa hidrógeno; o Z representa metilo o piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45

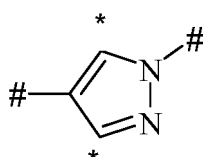
El resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, El resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo,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

50

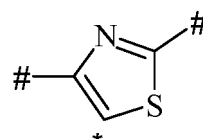




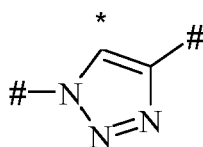
(Zd)



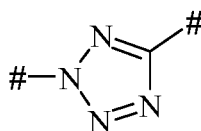
(Ze)



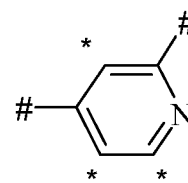
(Zf)



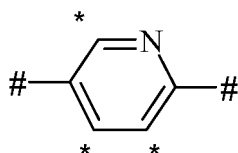
(Zg)



(Zh)



(Zj)



(Zk)

5

en donde

- 10 los símbolos # representan los puntos de unión del resto Z^1 al resto de la molécula; y los asteriscos (*) representan el sitio de unión de sustituyentes opcionales.

Los valores particulares del resto Z^1 incluyen los grupos de fórmula (Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) y (Zj) como se han representado anteriormente.

- 15 El resto Z^2 representa arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, Z^2 representa fenilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 20 Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z^1 o Z^2 incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), dialquilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

- 30 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Z, Z^1 o Z^2 incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

- 35 Los valores típicos de Z^2 incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxopirrolidinilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, metiltiazolilo, formiltiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

- 40 Los valores seleccionados de Z^2 incluyen oxopirrolidinilo y (oxo)oxazolidinilo. En una realización, Z^2 representa oxopirrolidinilo. En otra realización, Z^2 representa (oxo)oxazolidinilo.

Los valores típicos de Z incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxo-ciclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo,

difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *tert*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometil piridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxicarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)-piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)-(fenil)pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo y morfolinilcarbonilfenilo.

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

Valores adecuados de Z incluyen hidrógeno, metilo y piridinilo.

En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa fenilo. En una cuarta realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 4-(metilsulfonil)fenilo. En una quinta realización, Z representa aminocarbonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 4-(aminocarbonil)fenilo. En una sexta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una séptima realización, Z representa aminocarbonilpiridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 6-(aminocarbonil)piridin-3-ilo. En una octava realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una novena realización, Z representa (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una décima realización, Z representa (oxo)oxazolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-oxazolidinil-3-il)fenilo. En una undécima realización, Z representa metilsulfonilpiridinilo.

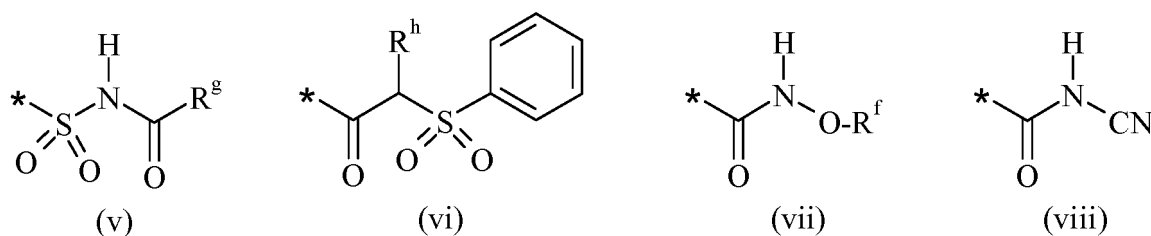
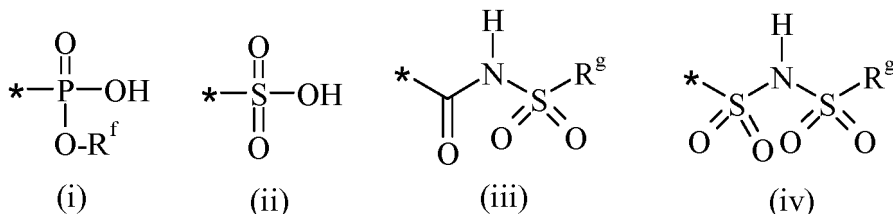
Adecuadamente, R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, -OR^a o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilaril (C₁₋₆)-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil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

Adecuadamente, R³ representa hidrógeno, -SO₂R^a, -COR^d, -CO₂R^d o -CONR^bR^c; o R³ representa alquilo C₁₋₆ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

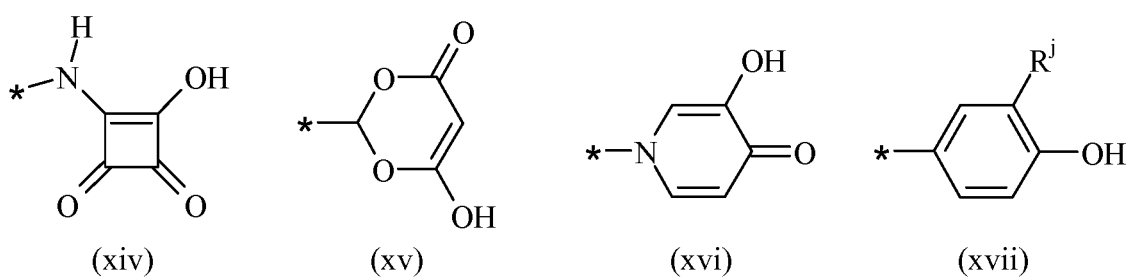
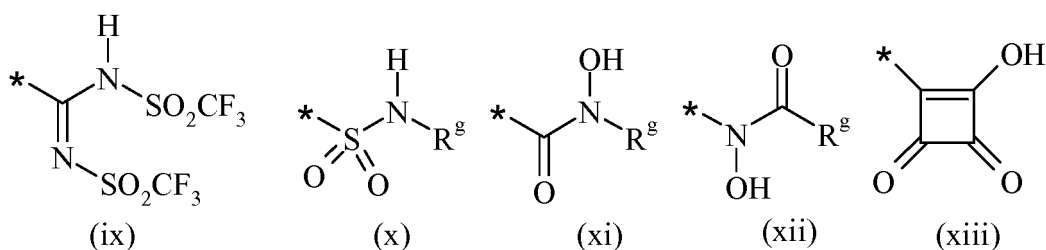
Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxi-cicloalcoxi (C₃₋₇), alquilendioxo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquil (C₁₋₆)aminoalquil (C₁₋₆)amino, N-[dialquil (C₁₋₆)aminoalquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquil (C₃₋₇)amino, (hidroxi)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquencilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquencilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxi-cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)amino, 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.

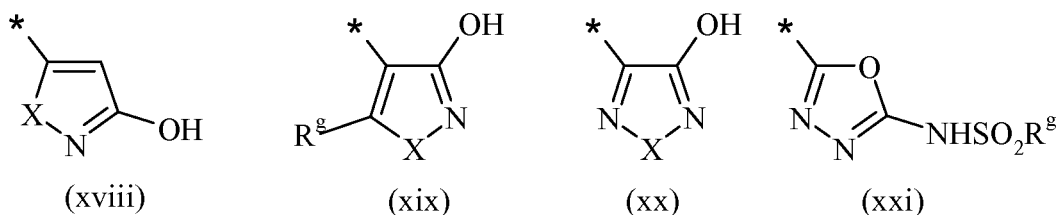
- 5 La expresión "isómero o resto profármaco de ácido carboxílico" significa cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que será reconocido por un sistema biológico como similar y, por tanto, capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes se representa por N.A. Meanwell en *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2529-2591 (véanse, en particular, las Figuras 25 y 26). Un isómero de ácido carboxílico alternativo se describe en N Pemberton *et al.* en *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3, 574-578. Los ejemplos típicos de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xxi):
- 10

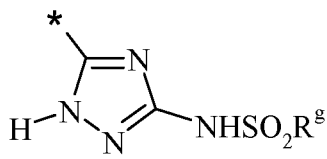


15

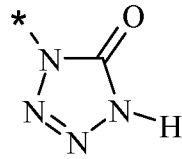


20

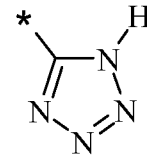




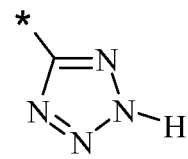
(xxii)



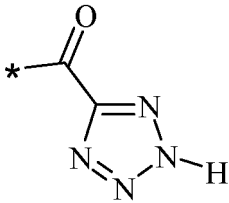
(xxiii)



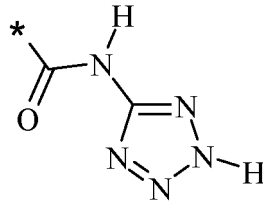
(xxiv)



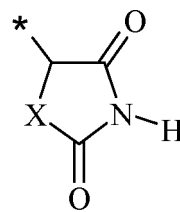
(xxv)



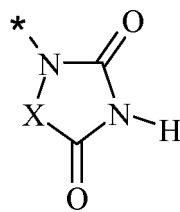
(xxvi)



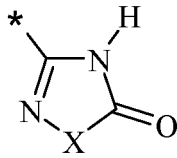
(xxvii)



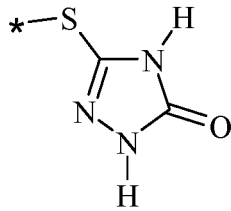
(xxviii)



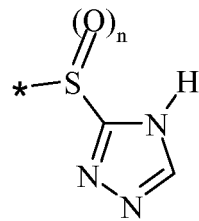
(xxix)



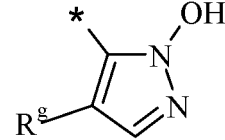
(xxx)



(xxxi)

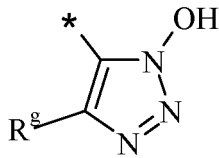


(xxxii)

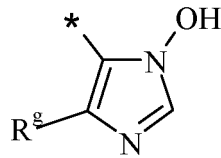


(xxxiii)

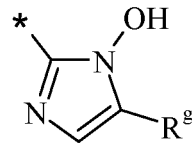
5



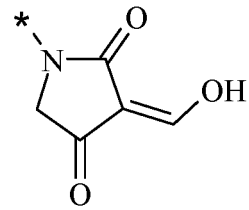
(xxxiv)



(xxxv)

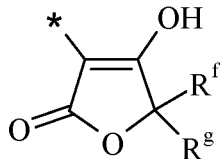


(xxxvi)

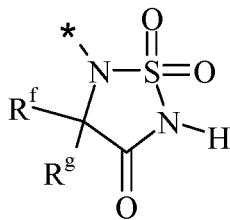


(xxxvii)

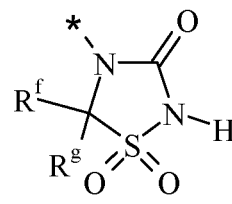
10



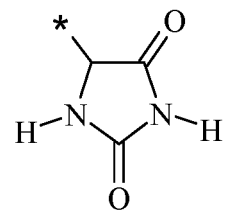
(xxxviii)



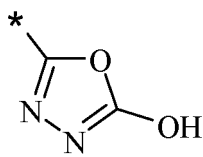
(xxxix)



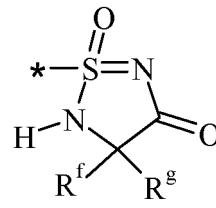
(xl)



(xli)



(xlii)



(xliii)

en donde

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

X representa oxígeno o azufre;

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

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

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

5 Rⁱ representa hidrógeno o halógeno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R² o R³ incluyen dialquil (C₁₋₆)amino.

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

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹, R² o R³ incluyen dimetilamino.

65 Normalmente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -OR^a o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquileno C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-

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

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

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

20 En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

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

25 En una tercera realización, R¹ representa -OR^a.

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

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

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

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

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

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

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

50 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.

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

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

65 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 tetrahidropiranylpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranylpirimidinil- 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 azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinil- 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 vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

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

En una vigesimosegunda realización, R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilo opcionalmente sustituido.

Oportunamente, R¹ representa hidrógeno, cloro, bromo, ciano, -OR^a o -CO₂R^d; o etilo, butinilo, ciclopropilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranylpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranylpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]-pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro-[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxi-cicloalcoxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, 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, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcóxicarbonilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilmetilideno C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo.

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

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

Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, cloro, bromo, ciano, -OR^a, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutililo, ciclopropilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)-pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilsioxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)-(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)-(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxidiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)-azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxil)-azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxil)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxil)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo.

(etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)-(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-
 (trifluorometil)piperidinil pirimidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinil pirimidinilo,
 (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 5 (metil)(morfoliniletoxicarbonil)-piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo,
 metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinil
 pirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo,
 piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,
 10 carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo,
 trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinil pirimidinilo, dimetilmorfolinil pirimidinilo,
 hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinil pirimidinilo,
 carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo,
 carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo,
 (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo,
 15 hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo,
 morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolo, carboxi-3-azabicyclo-[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, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, etoxicarbonil-3-
 20 azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5- azabicyclo[2.2.1]heptanil pirimidinilo, 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]heptanil-pirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)-(oxo)-2-
 oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, metoxicarbonil-3-
 25 azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo-[3,2,1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-
 azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]-
 nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo,
 (carboxi)(metil)-5 -azaespiro [2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-
 azaespiro[3.3]heptanil-piri midinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpiri midinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanil-
 30 pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanil-pirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-
 triazaespiro [4.5]decanilpirimidinilo.

Valores ilustrativos de R¹ incluyen hidrógeno.

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

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

40 Normalmente, R³ representa -CONR^bR^c; o R³ representa heteroarilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Oportunamente, R³ representa -CONR^bR^c; o R³ representa piridinilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R³ incluyen dialquil (C₁₋₆)amino.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R³ incluyen dimetilamino.

50 Valores típicos de R³ incluyen -CONR^bR^c y dimetilaminopiridinilo.

Adecuadamente, R⁴ representa hidrógeno o metilo.

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

Adecuadamente, R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo.

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

65 Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocarbonilo 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).

5 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 fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 De manera ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

65 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

de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

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

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

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

- 25 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, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y aminocarbonilo.

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

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

En una realización particular, -NR^bR^c representa morfolín-4-ilo.

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

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

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

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

- En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R^d representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo. En una realización adicional, R^d representa heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, tienilo, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R^d
- 60
- 65

representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxtiazolidinilo.

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

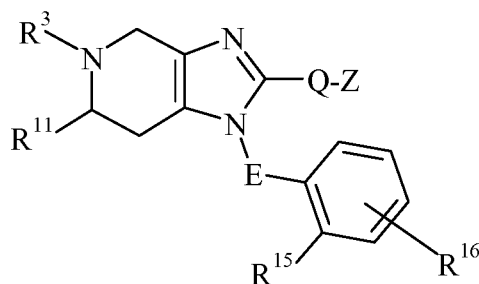
Adecuadamente, R^e representa arilo o alquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

20 En este documento también se desvelan compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:



25 en donde

R¹¹ representa hidrógeno, halógeno o -OR^a; o R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-
30 heterocicloalquilo (C₃₋₇-), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenoil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenoil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicycloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); y

40 E, Q, Z, R³ y R^a son como se han definido anteriormente.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxi-cicloalcoxi (C₃₋₇), alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi-amino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquil (C₁₋₆)-aminoalquil (C₁₋₆)-amino, *N*-[dialquil (C₁₋₆)-aminoalquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquil (C₃₋₇)-amino, (hidroxil)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquenoilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenoilcarbonil (C₃₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxi-cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-amino, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi,

5 carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆),
 alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω 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 R¹¹ incluyen fluoro, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano,
 cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo,
 trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,
 10 trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilen-dioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo,
 metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino,
 hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metilo)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)-
 (metoxi)(metilo)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metilo)amino, dimetilaminoetilamino,
 15 (dimetilamino)(metilo)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino,
 hidrociclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino,
 etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolil-
 metilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo,
 etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino,
 20 etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino,
 butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-
N-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo,
 isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo,
 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo,
 25 etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo,
 metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo,
 hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo,
 dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metilo)(*N*-metil)sulfoximinilo.

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

35 Varias realizaciones y aspectos de compuestos de la fórmula anterior se exponen a continuación.

En una primera realización, R¹¹ representa hidrógeno.

40 En una segunda realización, R¹¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa bromo. En
 otro aspecto de esa realización, R¹¹ representa cloro.

En una tercera realización, R¹¹ representa -OR^a.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 En una decimocuarta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinil piridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazepanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidrofuranil pirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanil pirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

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

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

45 En una decimoséptima realización, R¹¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

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

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

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

55 En una vigésimo primera realización, R¹¹ representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclopropilo opcionalmente sustituido.

60 Oportunamente, R¹¹ representa hidrógeno, cloro, bromo o -OR^a; o R¹¹ representa etilo, butinilo, ciclopropilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.10]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]-pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo,

oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro-[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxi-cicloalcoxi (C₃₋₇), alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo (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, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (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, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, morfoliniletoxycarbonilo, etoxycarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

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

Valores seleccionados de R¹¹ incluyen hidrógeno, cloro, bromo, -OR^a, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, hidroxibutinilo, ciclopropilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxycarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxycarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxycarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *tert*-butoxycarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxycarbonil metil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetil pirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, N-(hidroxietil)-N-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]-piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxycarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexil pirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropil pirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxycarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxycarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxycarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxycarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxi bicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxycarbonilbicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil]piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinil piridinilo, oxopiperazinil

piridinilo, acetil piperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo,
 carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo,
 morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo,
 fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo,
 5 carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo,
 hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo,
 fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo,
 (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 10 (hidroxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo,
 oxopi peridinilpirimidinilo, (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,
 15 (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,
 (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-
 butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-
 20 (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,
 hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,
 25 metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,
 carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo,
 trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo,
 hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboxi morfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo,
 carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo,
 30 carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo,
 (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxo-tiadiazepanilpirimidinilo,
 hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo,
 morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-
 azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-
 35 azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-
 azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-
 azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-
 azabicciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-
 azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo-[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-
 40 oxabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-
 diazabicciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-
 45 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]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-
 6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo
 y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo.

Valores ilustrativos de R¹¹ incluyen hidrógeno.

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

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

Valores ilustrativos de R¹⁵ incluyen halógeno y difluorometoxi.

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

aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metoxi. En una sexta realización, R¹⁵ representa difluorometoxi. En una séptima realización, R¹⁵ representa trifluorometoxi.

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

Valores particulares de R¹⁵ incluyen cloro y difluorometoxi.

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

Valores ilustrativos de R¹⁶ incluyen hidrógeno y halógeno.

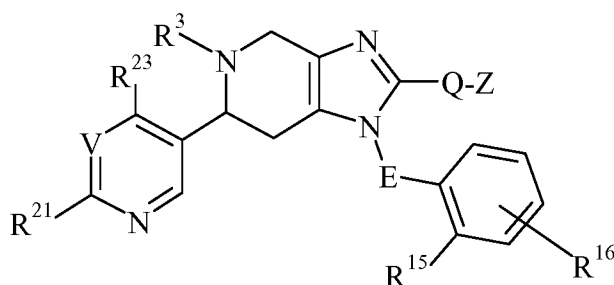
15 En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁶ representa ciano. En una cuarta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

20 Valores seleccionados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

Valores particulares de R¹⁶ incluyen hidrógeno y cloro.

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

25 En este documento también se desvelan 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:



(IIB)

30 en donde

V representa C-R²² o N;

35 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxi-cicloalcoxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)] [*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

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

50 E, Q, Z, R³, R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente.

Varias realizaciones y aspectos de compuestos de fórmula (IIB) desvelados en este documento se exponen a continuación.

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

Normalmente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxi-cicloalcoxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo 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, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆)o alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

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

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

Cuando R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 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 y 3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

De manera ilustrativa, R²¹ representa hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, N-[carboxietil]-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxycarboniletilo; o R²¹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidino, tetrahydropiranilo, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo o 2-azaespiro-[3.3]heptanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, ciano-alquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (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, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil(C₁₋₆)](N-alquil (C₁₋₆))-sulfoximinilo.

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

15 Normalmente, R²¹ representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, N-[carboxietil]-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, 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-
20 [2.2.2]octanilo, fluoroacetanilo, hidroxioacetanilo, hidroxiazetidilino, (hidroxil)(metil)-azetidilino, carboxiazetidilino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidilino, tetrazolilazetidilino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, carboxipirrolidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilo, carboximetilpirrolidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilo, fluorotetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidinilo, difluoropiperidinilo, (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)(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, etoxicarbonil piperidinilo, (etoxicarbonil)-(fluoro)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilo, (n-butoxicarbonil)-(metil)piperidinilo, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilo, aminosulfonilpiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, carboxipiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarboniletilpiperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, trioxohexahidro-
40 [1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetilmorfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxidiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxotiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-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, etoxicarbonil metilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-
50 diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro-[2.3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo o (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo.

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

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

60 Adecuadamente, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

Normalmente, R²² representa hidrógeno o metilo.

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

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

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

5

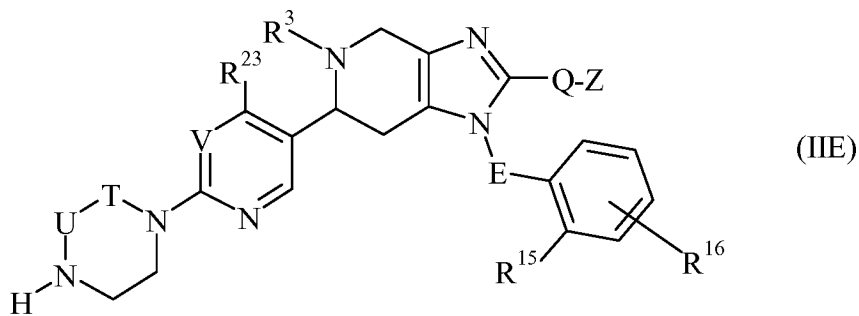
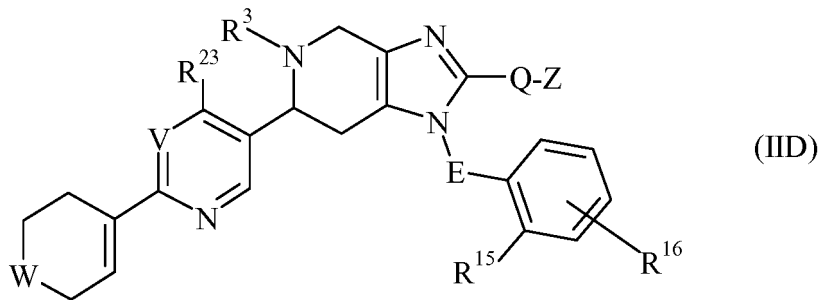
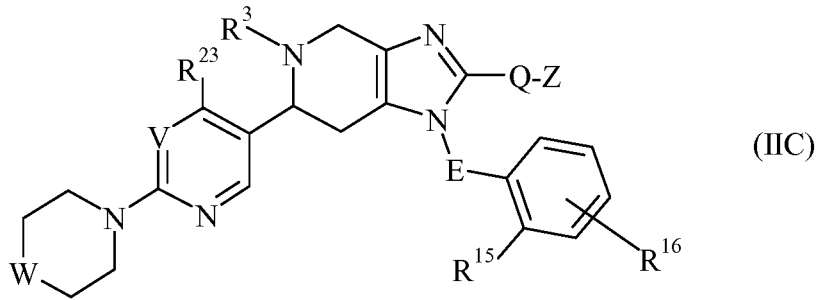
Normalmente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

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

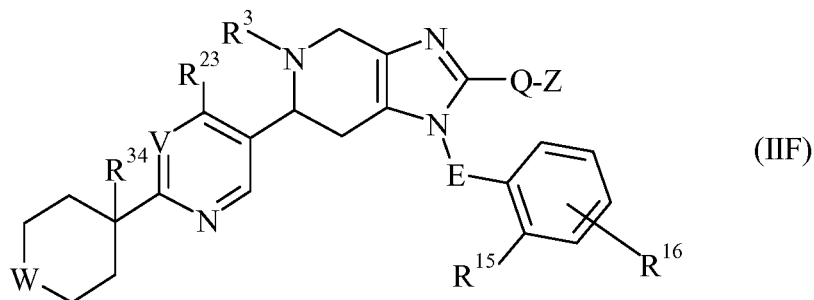
10

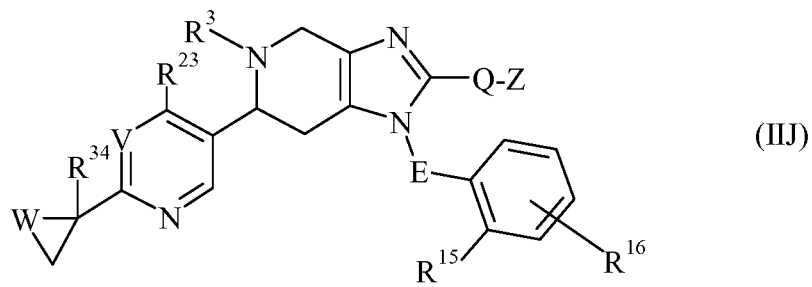
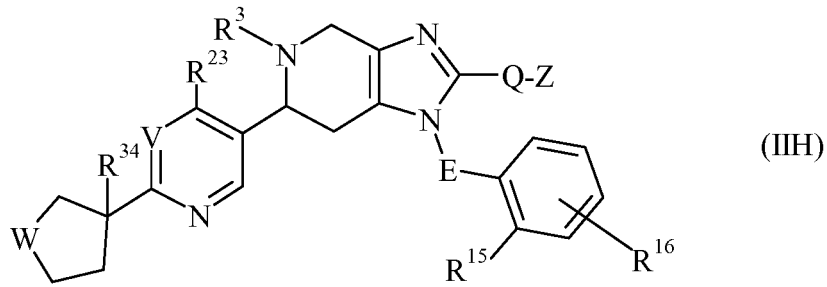
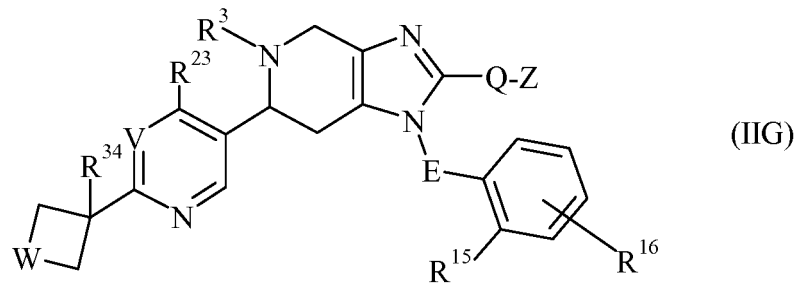
En el presente documento también se desvelan compuestos de fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIL), y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalales de los mismos:

15

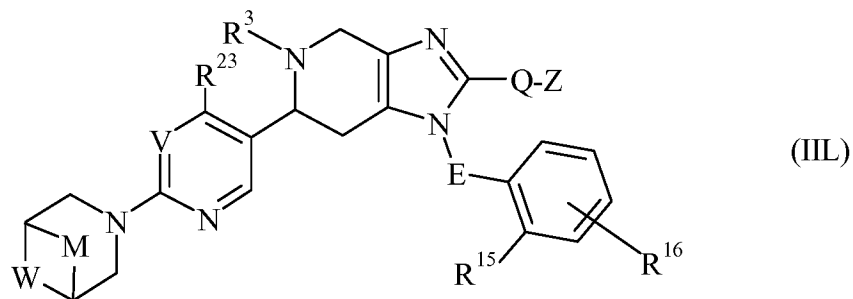
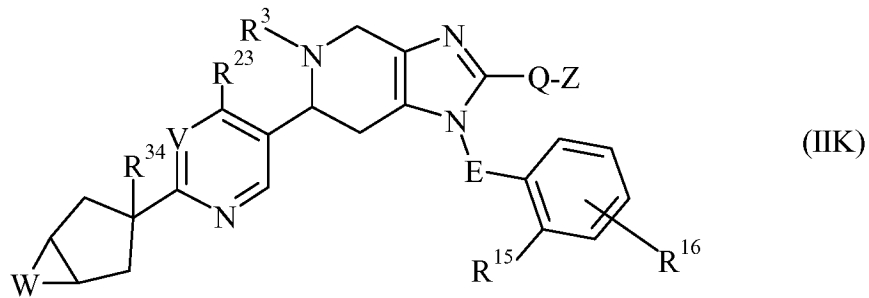


20





5



10 en donde

- 15 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂
 U representa C(O) o S(O)₂;
 W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁵), N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆,

- alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isótero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);
- 5 R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo, un isótero o resto de profármaco de ácido carboxílico Ω, o -alquil (C₁₋₆)- Ω;
- 10 R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino o carboxi;
- R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxil, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆) o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆); y V, E, Q, Z, R³, R⁵, R¹⁵, R¹⁶, R²³ y Ω son como se han definido anteriormente.
- 15 Varias realizaciones y aspectos de compuestos de fórmulas (IIC) - (IIL), desvelados en el presente documento, se exponen posteriormente.
- En una primera realización, T representa -CH₂-. En una segunda realización, T representa -CH₂CH₂-.
- 20 En una primera realización, U representa C(O). En una segunda realización, U representa S(O)₂.
- En general, W representa O, S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).
- 25 Normalmente, W representa O, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).
- Oportunamente, W representa O o N(R³¹).
- En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa S(O)(NR⁵). En una sexta realización, W representa N(R³¹). En una séptima realización, W representa C(R³²)(R³³).
- 30 En una realización, -M- representa -CH₂-. En otra realización, -M- representa -CH₂CH₂-.
- 35 Normalmente, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆ -alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).
- 40 Los valores típicos de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 45 En una realización particular, R³¹ representa hidrógeno.
- En general, R³² representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isótero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω.
- 50 Normalmente, R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, 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), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.
- 55 Los valores típicos de R³² incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxil, hidroximetilo, metilsulfonilo, formilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo e hidroxioxadiazolilo.
- 60 En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.
- En general, R³³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.
- 65 Adecuadamente, R³³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

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

Valores seleccionados de R³³ incluyen hidrógeno y metilo.

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

15 En una primera realización, R³⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa fluoro. En una tercera realización, R³⁴ representa haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa fluorometilo. En una cuarta realización, R³⁴ representa hidroxilo. En una quinta realización, R³⁴ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi. En una sexta realización, R³⁴ representa alquiltio C₁₋₆, especialmente metiltio. En una séptima realización, R³⁴ representa alquilsulfinilo C₁₋₆, especialmente metilsulfinilo. En una octava realización, R³⁴ representa alquilsulfonylo C₁₋₆, especialmente metilsulfonylo. En una novena realización, R³⁴ representa amino. En una décima realización, R³⁴ representa alquilamino C₁₋₆, especialmente metilamino. En una undécima realización, R³⁴ representa dialquilamino (C₁₋₆), especialmente dimetilamino. En una duodécima realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆), especialmente acetilamino. En una decimotercera realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R³⁴ representa alquilsulfonylamino (C₁₋₆), especialmente metilsulfonylamino. En una decimoquinta realización, R³⁴ representa alquilsulfonylamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente metilsulfonylamino.

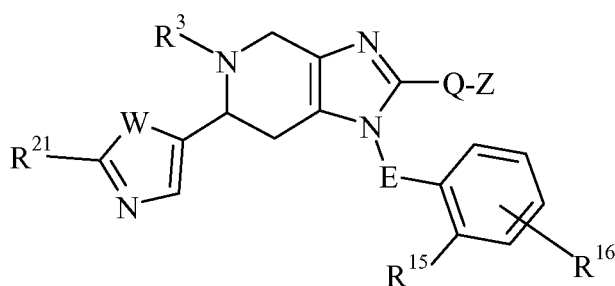
Normalmente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆).

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

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

Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

Además, en este documento se desvelan compuestos de fórmula (IIM) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



(IIM)

en donde

45 E, Q, Z, W, R³, R¹⁵, R¹⁶ y R²¹ son como se han definido anteriormente.

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

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

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.

5 Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluidas sus formas oligoarticulares y poliarticulares), anemia de enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (inicio juvenil y/o adulto), enfermedad de Behçet y síndrome 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 intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, colitis indeterminada y reservoritis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos fibrosantes (incluyendo diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

25 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.

30 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).

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

40 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 corneana y neovascularización), oclusión de la vena retiniana y diversas formas de uveítis y queratitis.

45 Trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyendo trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas al cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares de cáncer incluyen neoplasia hemática (incluyendo leucemia y linfoma) y neoplasia no hemática (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), leucemia por tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, Linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hematológico incluyen cáncer de la próstata, pulmón, mama, recto, colon, el ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello uterino, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. Los moduladores de la función de TNF α también pueden usarse para aumentar la seguridad del potente efecto anticancerígeno del TNF (véase F.V. Hauwermeiren *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2013, 123, 2590-2603).

60 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 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos,

oblas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). 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 de tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de forma adecuada para una liberación controlada del compuesto activo.

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

Los compuestos de fórmula (IIA) pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo por inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica 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 contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (IIA) 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 de acuerdo con la presente invención pueden suministrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol para paquetes 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 dosificador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dosificador puede acompañarse de instrucciones para la administración.

Para la 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 contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetarílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

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

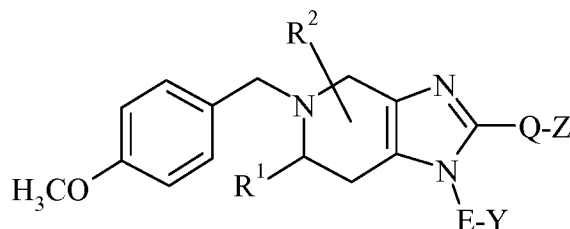
Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos pueden prepararse mediante la mezcla del componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por 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 según la composición elegida y la afección del paciente a ser tratado. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1.000 mg/kg, normalmente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg a

aproximadamente 1.000 mg para la administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

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

- 5 Los compuestos de fórmula (I) anterior en donde R³ representa hidrógeno pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

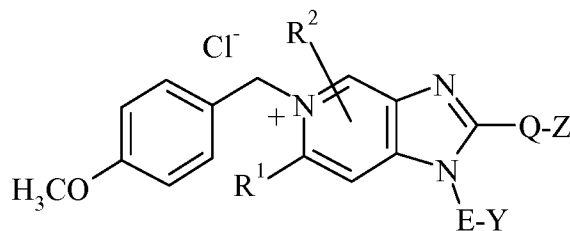


(III)

- 10 en donde E, Q, Y, Z, R¹ y R² son como se ha definido anteriormente; con ácido trifluoroacético.

La reacción se efectúa convenientemente poniendo en contacto los reactivos a una temperatura elevada.

- 15 Los intermedios de fórmula (III) pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (IV):

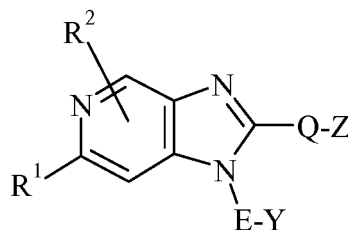


(IV)

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

- 20 La reacción puede realizarse tratando compuesto (IV) con un agente reductor. Un agente reductor adecuado es borohidruro sódico. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como metanol.

- 25 Los intermedios de fórmula (IV) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):



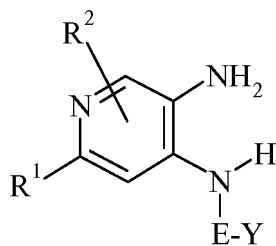
(V)

en donde E, Q, Y, Z, R¹ y R² son como se ha definido anteriormente; con cloruro de 4-metoxibencilo.

- 30 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo acetona.

Los compuestos de fórmula (V) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal de carboxilato del mismo (por ejemplo, una sal de carboxilato con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de fórmula (VI):

- 35



(VI)

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

5 La reacción puede realizarse posiblemente en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-6]piridinio (HATU), opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, y/o un disolvente clorado tal como diclorometano.

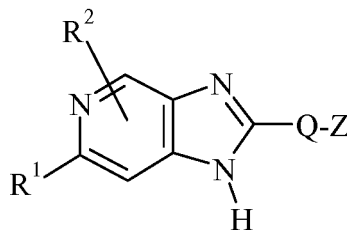
10 Como alternativa, la reacción puede conseguirse en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), típicamente en presencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano.

El producto así obtenido se trata adecuadamente con un ácido, idealmente un ácido orgánico tal como ácido acético, o ácido p-toluenosulfónico, o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, típicamente a una temperatura elevada.

20 Como alternativa, la reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico.

Como alternativa, la reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un alcohol inferior, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como metanol.

25 En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (V) anterior en donde E representa un enlace covalente una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

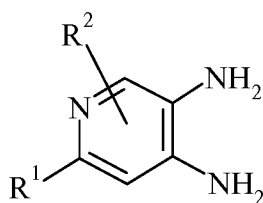
en la que Q, Y, Z, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, E¹ representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

35 El grupo saliente L¹ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano, o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio.

Los intermedios de fórmula (VII) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal de carboxilato de los mismos (por ejemplo, una sal de carboxilato con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de fórmula (VIII):

45

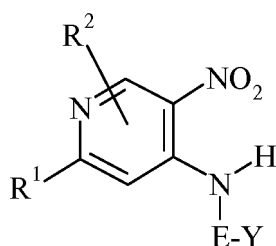


(VIII)

en la que Q, Z, R¹ y R² son como se ha definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre compuesto (VI) y un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal de carboxilato del mismo.

5

Los intermedios de fórmula (VI) pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

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

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

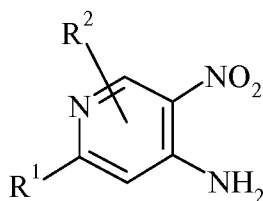
15

Como alternativa, la reducción del compuesto (IX) puede efectuarse por tratamiento con hierro o cinc elemental, típicamente a una temperatura elevada en presencia de formiato amónico o cloruro de amonio.

20 Como alternativa, la reducción del compuesto (IX) puede efectuarse por tratamiento con cloruro de estaño(II), normalmente a una temperatura elevada en presencia de un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico.

Los intermedios de fórmula (IX) en donde E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (X):

25

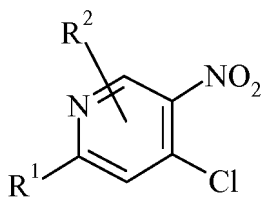


(X)

en donde E¹, Y, R¹, R² y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre compuesto (VII) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

30

Como alternativa, los intermedios de fórmula (IX) en donde E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Y-E¹-NH₂ con un compuesto de fórmula (XI):

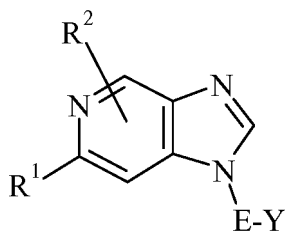


(XI)

en donde E¹, Y, R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

5 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), un alcohol C₁₋₄ tal como etanol, un disolvente hidrocarburo tal como tolueno, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina, o una base inorgánica tal como hidruro sódico o carbonato potásico.

10 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (V) anterior, en donde Q corresponde a un grupo de fórmula -CH(OH)-Q¹-, pueden prepararse haciendo reaccionar un aldehído de fórmula OHC-Q¹-Z con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

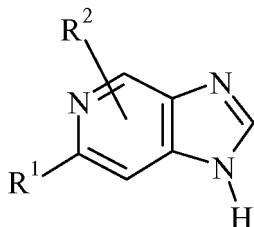
15

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

20 La reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base fuerte, por ejemplo *n*-butillitio o diisopropilamida de litio (LDA). La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano.

Los intermedios de fórmula (XII) anterior en donde E representa un enlace covalente o una cadena de alqueno C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (XIII):

25

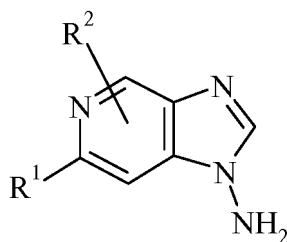


(XIII)

30 en donde E¹, Y, R¹, R² y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre compuesto (VII) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

Como alternativa, los intermedios de fórmula (XII) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) como se ha definido anteriormente con ácido fórmico, idealmente a temperatura ambiente.

35 Los intermedios de fórmula (XII) anterior en donde E representa -N(H)- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L²-Y con un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

en donde Y, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, y L² representa un grupo saliente adecuado; en presencia de un catalizador de metal de transición.

5

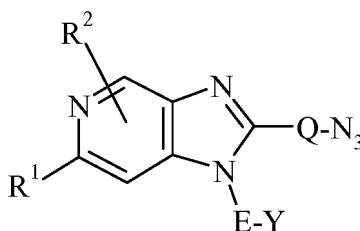
El grupo saliente L² es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

Un catalizador de metal de transición adecuado para uso en la reacción anterior es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en cuyo caso la reacción se realiza convenientemente en presencia de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio.

10

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (V) anterior en donde Z representa un resto 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo, opcionalmente sustituido en la posición 4, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula H-C≡C-R² con un compuesto de fórmula (XV):

15



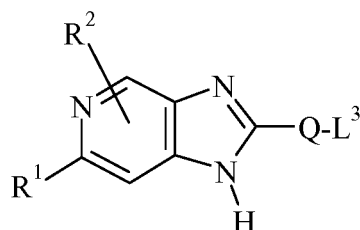
(XV)

20 en donde E, Q, Y, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, y R² representa un sustituyente opcional en Z.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de pentahidrato de sulfato de cobre y ascorbato sódico. Adecuadamente, la reacción se realiza a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente de éter cíclico tal como tetrahidrofurano, típicamente en mezcla con agua.

25

Los intermedios de fórmula (XV) anterior en donde E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

30

en la que Q, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, y L³ representa un grupo saliente adecuado; con azida sódica; seguido de reacción del compuesto resultante con un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre compuesto (VII) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

35

El grupo saliente L³ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro.

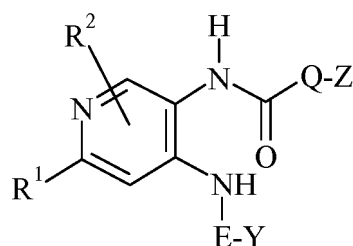
La reacción entre compuesto (XVI) y azida sódica se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

- 5 Los compuestos de fórmula (V) anterior en donde Q representa -S- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z-S-Z con un compuesto de fórmula (XII) como se ha definido anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

10

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (V) anterior pueden prepararse mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

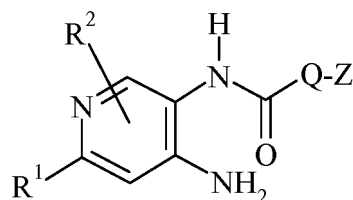
15

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

La reacción de ciclación se efectúa convenientemente calentando compuesto (XVII) en ácido acético.

20

Los intermedios de fórmula (XVII) anterior puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un derivado de aldehído de fórmula Y-E²-CHO con un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

25

en la que Q, Y, Z, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, y -E²-CH₂- corresponde a un grupo E como se ha definido anteriormente; en presencia de un agente reductor.

El agente reductor para uso en la reacción anterior es adecuadamente triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico.

30

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (V) anterior en donde -Q-Z representa dimetilamino pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) como se ha definido anteriormente con cloruro de (diclorometileno)dimetilamonio.

35

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente clorado tal como diclorometano, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Como se apreciará, los compuestos de fórmula (XII) anterior corresponden a compuestos de fórmula (V) en donde Q representa un enlace covalente y Z es hidrógeno.

40

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (VIII), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XVI) y (XVIII) pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica.

45

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

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH puede arilarse en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con el hidróxido de heteroarilo o arilo adecuado. Como alternativa, a compuesto de fórmula (I) en donde -Q-Z representa -CH₂OH puede arilarse por tratamiento con el hidróxido de arilo o heteroarilo apropiado en presencia de trifenilfosfina y un reactivo de azodicarbonilo tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP). Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -Q-Z representa -CH₂S-Z mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con un compuesto de fórmula Z-SH, típicamente en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de potasio. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -Q-Z representa -CH₂CN mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con una sal cianuro, tal como cianuro sódico. 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) tratamiento con un agente oxidante, por ejemplo, dióxido de manganeso; y (ii) el tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

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

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

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidrógeno, puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un heterocíclico tal como tetrahidrofurano, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidrógeno, puede alquilarse por tratamiento con tosilato de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidruro sódico, o una base orgánica tal como 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidrógeno, puede metilarse por tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidrógeno, puede arilarse por tratamiento con el haluro de arilo o heteroarilo apropiado, por ejemplo un derivado de bromopiridinilo. La reacción puede efectuarse con la ayuda de diacetato de paladio, en presencia de un reactivo tal como 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidrógeno, puede acilarse por tratamiento con el cloruro de ácido apropiado, por ejemplo cloruro de acetilo o cloruro de 4-morfolinacarbonilo, o con el anhídrido de ácido carboxílico apropiado, por ejemplo, anhídrido acético, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidrógeno, puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde 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, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal

como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

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

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

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

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

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

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

Un compuesto de fórmula (I) sustituido con halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con un resto alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido por tratamiento con un derivado de alquino apropiadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxi-3-buteno. La reacción se logra 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) sustituido con halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el derivado apropiadamente sustituido de imidazol, típicamente en presencia de acetato de cobre(II) y una base orgánica tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA).

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

En general, un compuesto de fórmula (I) que contienen 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, en una atmósfera de hidrógeno gaseoso, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio.

5 Un compuesto de fórmula (I) sustituido con 6-metoxipiridin-3-il puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con 2-oxo-1,2-dihidropiridin-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) sustituido con 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto de fórmula (I) sustituido con 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.

10 Un compuesto de fórmula (I) sustituido con 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo puede convertirse en el correspondiente compuesto sustituido con 2-oxopiperidin-5-ilo por hidrogenación catalítica, normalmente por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como óxido de platino (IV).

15 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆ tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto carboxi (-CO₂H) por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

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

25 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆ tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, como alternativa puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto carboxi (-CO₂H) 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 de sodio o etóxido de sodio.

30 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi (-CO₂H) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto amida por tratamiento con la amina adecuada en presencia de un agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto -C(CH₃)(OH)- por tratamiento con bromuro de metilmagnesio. De forma análoga, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto -C(CF₃)(OH)- por tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene un resto -C(CH₂NO₂)(OH)- por tratamiento con nitrometano.

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

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

50 Un compuesto de fórmula (IIB) en donde R²¹ representa etenilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, con vinil trifluoroborato de potasio. La reacción se efectúa normalmente 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.

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

60 Un compuesto de fórmula (IIB) en donde R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, con el compuesto adecuado de fórmula R²¹-H [por ejemplo, 2-metoxietilamina, *N*-metil-*L*-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico,

65

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-(metilsulfonyl)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] sustituido apropiadamente, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona, o piridina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico.

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 una etapa adecuada mediante métodos convencionales, tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes adecuado.

Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos 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 tanto, por ejemplo, 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 mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, mediante cristalización, y el enantiómero se puede recuperar, 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, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica de enantiómero, por ejemplo, una hidrólisis de éster usando una esterasa, y, después, mediante la purificación de únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro de la antípoda de éster sin reaccionar. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también pueden usarse con intermedios o productos finales cuando 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 aquellos descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores 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 el ensayo de genes indicadores que se describe más adelante.

Ensayo de polarización por fluorescencia

Preparación del Compuesto (A)

1-(2,5-Dimetilbencil)-6-[4-(piperazín-1-ilmetil)fenil]-2-(piridín-4-il-metil)-1H-benzoimidazol - denominado a continuación "*Compuesto (A)*"- puede prepararse mediante 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

Compuesto (A) (27,02 mg, 0,0538 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). Se disolvió éster de succinimilo de 5(-6)carboxifluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmol) número de catálogo de Invitrogen: C1311) en DMSO (1 ml) para proporcionar una solución de color amarillo brillante. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, volviéndose la mezcla de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después de la mezcla, una alícuota de 20 μ l se retiró y se diluyó en una mezcla de 80:20 de AcOH:H₂O para un análisis por CL-EM en el sistema de CL-EM 1200RR-6140. El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en los tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con masa (M+H)⁺ = 860,8 uma, que correspondían a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5- y 6-sustituido. Un pico adicional a tiempo de retención 2.21 minutos tiene 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 temporal. 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 por CL-EM. El porcentaje de conversión se determinó como 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 de unión de conjugado 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 ensayo total de 25 μ l. Las placas se leyeron en un lector de placas capaz de detectar la polarización de fluorescencia (por ejemplo, un lector de placas Analyst HT; o un lector de placas Envision). Se calculó un valor de CI₅₀ usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia, se halló que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban 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 mediante TNF α conduce a activación de la ruta NF- κ B. La estirpe celular indicadora utilizada para determinar la actividad de TNF α se adquirió a través 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 dosis 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 añadir a una placa de microvaloración de 384 pocillos e incubar durante 18 h. La concentración final de TNF α en la placa de ensayo fue 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). Se calculó el porcentaje de inhibiciones para diluciones del compuesto entre un control de DMSO e inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y un valor de CI₅₀ calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se sometieron a ensayo en 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

45

Abreviaturas

DCM:	diclorometano	THF:	tetrahidrofurano
MeOH:	metanol	DMSO:	dimetilsulfóxido
TFA:	ácido trifluoroacético	TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio
ADDP:	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina		
BINAP:	2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno		
h:	hora	M:	masa
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento		
CLEM:	Cromatografía líquida Espectrometría de masas		
EN+:	Ionización positiva con electronebulización	TR:	tiempo de retención

Nomenclatura

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

Condiciones analíticas

HPLC analítica

Columna: Waters X-Bridge, 20 x 2,1 mm, 2,5 μ m

Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + amoniaco al 0,1 %
 Disolvente B: acetonitrilo + disolvente A al 5 %+ amoniaco al 0,1 %
 Volumen de inyección: 5,0 µl
 Caudal: 1,00 ml/minuto
 Programa de gradiente: de del 5 % de B al 95 % de B en 4 minutos; mantener hasta 5,00 minutos; a 5,10 minutos concentración de B es 5 % hasta 6,5 minutos

INTERMEDIO 1N-[(2,5-Diclorofenil)metil]-3-nitropiridin-4-amina

5 A una solución de 4-cloro-3-nitropiridina (3,2 g, 20 mmol) en etanol (40 ml) se añadieron trietilamina (8,35 ml, 60 mmol) y clorhidrato de (2,5-diclorofenil)metanamina (8,5 g, 40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, después se concentró por evaporación *al vacío* y se diluyó con acetato de etilo (~30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y concentró por evaporación *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 1 % de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (1,7 g, 80%). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,27 (s, 2H), 8,57 (s a, 1H), 8,32 (d, J 6,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,60 (d, J 6,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J 6,0 Hz, 2H). LCMS (ES+) 297,9 (M+H)⁺, TR 2,39 minutos.

INTERMEDIO 2N⁴-[(2,5-Diclorofenil)metil]piridin-3,4-diamina

15 A una solución agitada de *Intermedio 1* (4,8 g, 16 mmol) en metanol (30 ml) se añadió Zn en polvo (5,28 g, 80 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió formiato amónico (4,07 g, 64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después se filtró usando celite. El filtrado se concentró por evaporación *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 8 % de MeOH en DCM + 0,1% de NH₃ como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,6 g, 65%). δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J 6,0, 2,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J 5,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H). LCMS (ES+) 268,0 (M+H)⁺, TR 2,29 minutos.

INTERMEDIO 31-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridina

30 Una solución de *Intermedio 2* (2,8 g, 10 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) se agitó a 120 °C durante 20 h, después el ácido acético se retiró por evaporación *al vacío*. El residuo se neutralizó con solución de NaOH, extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró por evaporación *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 5 % de metanol en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,4 g, 70%) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 9,24 (s, 1H), 8,53 (d, J 6,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 6,4, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 2,72 (s, 3H). LCMS (ES+) 291,9 (M+H)⁺, TR 1,90 minutos.

INTERMEDIO 4Cloruro de 1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]-piridin-5-io

45 A una solución de *Intermedio 3* (1 g, 3,4 mmol) en acetona (5 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (0,717 ml, 6,8 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche, después la acetona se retiró por evaporación *al vacío*. El residuo se lavó con éter dietílico para proporcionar el *compuesto del título* (0,2 g, 71%) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 5H), 7,00-6,99 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS (ES+) 412,1 (M)⁺, TR 0,08 minutos.

INTERMEDIO 51-[(2,5-Diclorofenil)metil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridina

55 A una solución de *Intermedio 4* (1 g, 2,4 mmol) en metanol (15 ml) se añadió NaBH₄ (0,181 g, 4,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25-28 °C durante 2 h, se inactivó mediante la adición de HCl diluido y metanol, después se concentró por evaporación *al vacío*. El residuo se basificó con solución acuosa 1 N de NaOH y se extrajo con DCM (2 x 20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación *al vacío*. El material resultante se purificó

por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 10 % de metanol en DCM (+ 0,1% de NH₃) como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,15 g, 75%) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,34-7,20 (m, 5H), 6,85 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (t, *J* 5,2 Hz, 2H), 2,41 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H). LCMS (ES+) 416,1 (M+H)⁺, TR 2,92 minutos.

5

INTERMEDIO 6

1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina

10 Una solución de *Intermedio 5* (0,760 g, 1,8 mmol) en TFA (3 ml) se calentó con irradiación con microondas a 130 °C durante 15 minutos, después el TFA se retiró por evaporación *al vacío*. El residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación *al vacío*. El material resultante se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 10 % de metanol en DCM (+ 0,1% de NH₃) como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,49 g, 92%) como una goma de color pardo. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,47 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* 6,0, 2,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,05 (t, *J* 5,6 Hz, 2H), 2,45 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H). LCMS (ES+) 296,0 (M+H)⁺, TR 2,69 minutos.

15

INTERMEDIO 7

20 {1-[(2,5-Diclorofenil)metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-il}metanol

A una solución de *Intermedio 2* (2,4 g, 9 mmol) en metanol (5 ml) se añadió ácido glicólico (1,36 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 h, después del metanol se retiró por evaporación *al vacío*. El residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación *al vacío*. El material resultante se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 5 % de metanol en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (2,1 g, 74%) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,08 (s, 1H), 8,40 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,10 (m, 1H), 7,13 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,92 (s, 2H). LCMS (ES+) 307,9 (M+H)⁺, TR 1,56 minutos.

25

30

INTERMEDIO 8

terc-Butil({1-[(2,5-diclorofenil)metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-il}metoxi)-dimetilsilano

35 A una solución de *Intermedio 7* (2,09 g, 6,8 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió imidazol (0,92 g, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloruro de *terc*-Butildimetilsililo (2,05 g, 13,6 mmol), seguido de agitación a 25-28 °C durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 30 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 2 % de metanol en diclorometano como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (2,2 g, 77 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,12 (s, 1H), 8,41 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,04 (s, 6H). LCMS (ES+) 422,1 (M+H)⁺, TR 3,43 minutos.

40

INTERMEDIO 9

Cloruro de terc-Butil-({1-[(2,5-diclorofenil)metil]-5-[(4-metoxifenil)metil]imidazo[4,5-c]piridin-5-io-2-il}metoxi)dimetilsilano

50 A una solución de *Intermedio 8* (2,19 g, 5,2 mmol) en acetona (5 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,48 ml, 10,4 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 16 h, después las acetona se retiró por evaporación *al vacío*. El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (2,12 g, 75%) en forma de un sólido de color blanquecino, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 9,55 (s, 1H), 8,69 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 4H), 7,38 (dd, *J* 6,0, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

55

INTERMEDIO 10

60 terc-Butil({1-[(2,5-diclorofenil)metil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}metoxi)dimetilsilano

A una solución de *Intermedio 9* (2,1 g, 3,8 mmol) en metanol (30 ml) se añadió NaBH₄ (0,296 g, 7,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 2 h, después se inactivó con HCl diluido (~10 ml). El metanol se retiró por evaporación *al vacío*. El residuo se basificó con solución 1 N de NaOH, extrajo con DCM (3 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, después el disolvente se retiró por evaporación *al vacío*. El material resultante se purificó

65

por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 8 % de metanol en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (1,8 g, 85%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,43 (d, J 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,89 (d, J 8,4 Hz, 2H), 6,57 (d, J 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s a, 1H), 3,50 (s a, 1H), 2,81 (t, J 6,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J 5,6 Hz, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,01 (s, 6H). LCMS (ES+) 546,15 (M+H)⁺, TR 4,08 minutos.

INTERMEDIO 11

{1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-6,7-dihidro-4H-imidazo-[4,5-c]piridin-2-il}metanol

A una solución de *Intermedio 10* (1,8 g, 3,2 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF 1 M en THF (9,89 ml, 9,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25-28 °C durante 2 h, después se inactivó con hielo y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). El disolvente se retiró por evaporación *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 5 % de metanol en diclorometano como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (1,2 g, 86%) en forma de una goma amarilla. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,44 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,89 (d, J 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s a, 1H), 3,49 (s a, 1H), 2,81 (t, J 6,0 Hz, 2H), 2,45 (t, J 5,6 Hz, 2H). LCMS (ES+) 432,0 (M+H)⁺, TR 2,39 minutos.

INTERMEDIO 12

1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-2-(piridin-3-iloxi-metil)-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridina

A una solución de *Intermedio 11* (0,99 g, 2,3 mmol) en tolueno (5 ml) se añadieron trifetilfosfina (1,20 g, 4,6 mmol), ADDP (1,16 g, 4,6 mmol) y 3-hidroxipiridina (0,323 g, 3,4 mmol) a 25-28 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una noche, después se concentró por evaporación *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 10 % de metanol en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,514 g, 44%) en forma de una goma amarilla. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,08 (d, J 4,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 5H), 6,90 (d, J 8,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,80 (s a, 2H), 2,53 (s a, 2H). LCMS (ES+) 509,1 (M+H)⁺, TR 2,75 minutos.

INTERMEDIO 13

1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-(piridin-3-iloximetil)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo-[4,5-c]piridina

Una solución de *Intermedio 12* (0,500 g, 0,9 mmol) en TFA (2 ml) se calentó con irradiación con microondas a 130 °C durante 1 h. El TFA se evaporó al vacío, después el residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, extrajo con DCM y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró por evaporación *al vacío*. El material resultante se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 100-200 y 10 % de metanol en DCM (+ 0,1% de NH₃) como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,303 g, 80%) como una goma de color pardo. δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 8,09 (d, J 4,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J 2,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,08 (t, J 6,0 Hz, 2H), 2,51 (d, J 5,2 Hz, 2H). LCMS (ES+) 389,0 (M+H)⁺, TR 2,30 minutos.

EJEMPLO 1

4-{1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-N,N-dimetilpiridin-2-amina

A una solución de *Intermedio 6* (200 mg, 0,676 mmol) en tolueno (5 ml) se añadieron 4-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-amina (162,7 mg, 0,813 mmol), BINAP (84,3 mg, 0,135 mmol) y Cs₂CO₃ (441,13 mg, 1,35 mmol) a 25-28 °C. La mezcla de reacción se desgasificó durante 1 h, seguido de la adición de acetato de paladio (7,59 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, después se inactivó con agua (~5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación *al vacío*. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (23 mg, 8%). δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,61 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J 1,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,96 (t, J 5,6 Hz, 2H), 3,19 (s, 6H), 2,68 (m, 5H). LCMS (ES+) 416,2 (M+H)⁺, TR 2,36 minutos.

EJEMPLO 2

{1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-(piridin-3-iloximetil)-6,7-dihidro-4H-imidazo-[4,5-c]piridin-5-il}(morfolin-4-il)metanona

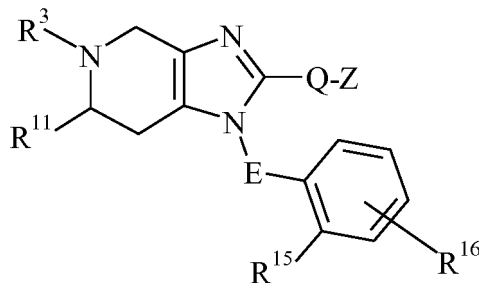
A una solución de *Intermedio 13* (200 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 ml) se añadió trietilamina (213 μ l, 1,02 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloruro de 4-Morfolinacarbonilo (153,21 mg, 1,02 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar to 25-28 °C y se agitó durante 2 h, después se inactivó con hielo y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron

ES 2 793 199 T3

por evaporación *al vacío*. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando el *compuesto del título* (40 mg, 16%). δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 8,10 (d, *J* 4,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 6,44 (d, *J* 1,6 Hz, 1H) 5,35 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,68 (t, *J* 4,4 Hz, 4H), 3,58 (t, *J* 5,4 Hz, 4H), 3,31 (s a, 2H), 2,60 (s a, 2H). LCMS (ES+) 502,2 (M+H)⁺, TR 1,99 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIA) 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:



(IIA)

en donde

E representa -CH₂-;

Q representa -CH₂- o -CH₂O-;

Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo;

R³ representa -CONR^bR^c; o R³ representa heteroarilo, un grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre dialquilamino (C₁₋₆);

R¹¹ representa hidrógeno;

R¹⁵ representa halógeno o difluorometoxi;

R¹⁶ representa hidrógeno o halógeno; y

R^b y R^c, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, isoxazolidino-2-ilo, tiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo u homopiperazino-1-ilo; y

los grupos heteroarilo referidos anteriormente se seleccionan independientemente entre furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-*c*]pirazolilo, tieno[3,4-*b*][1,4]-dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Z representa hidrógeno, metilo o piridinilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R³ representa -CONR^bR^c, en donde R^b y R^c son como se definen en la reivindicación 1; o R³ representa piridinilo, opcionalmente sustituido con dimetilamino.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde -NR^bR^c representa morfolino-4-ilo.

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

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

4-{1-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il}-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina; y
 {1-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-(piridin-3-iloximetil)-6,7-dihidro-4H-imidazo-[4,5-*c*]piridin-5-il} (morfolino-4-il)metanona.

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

- 5 8. Un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso 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 .
- 10 9. Un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal 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.
- 15 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende además un ingrediente farmacéuticamente activo adicional.