

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 848**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 491/147</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 491/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 27/02</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2016 PCT/EP2016/062898**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16198398**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2016 E 16727501 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3303337**

54 Título: **Imidazopirazinas tricíclicas fusionadas como moduladores de la actividad de TNF**

30 Prioridad:

**08.06.2015 GB 201509888**

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

**24.02.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;  
HEER, JAG PAUL y  
HEINELT, UWE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 807 848 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

Imidazopirazinas tricíclicas fusionadas 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 en particular, la presente invención se refiere a derivados de imidazopirazina tricíclicos fusionados sustituidos farmacológicamente activos y análogos de los mismos.

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

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

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

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

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

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

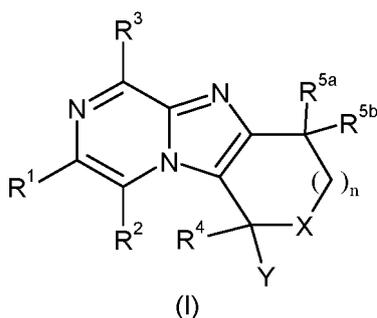
50 Las solicitudes de patente internacionales WO 2013/186229, WO 2014/009295 y WO 2014/009296 describen derivados de imidazol fusionados que son moduladores de la actividad del TNF $\alpha$  humano.

Las solicitudes de patentes internacionales WO2015/086525 y WO2015/086526 publicadas el 18 de junio de 2015 se refieren a derivados de imidazol tricíclicos fusionados que son moduladores de la señalización de TNF $\alpha$ .

55 Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela ni sugiere la clase estructural concreta de los derivados de imidazopirazina fusionados proporcionados por la presente invención.

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

60



en donde

5 n representa un número entero igual a 0 o 1;

Y representa arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometoxi y difluorometoxi;

10

X representa oxígeno, azufre, S(O) o N(R<sup>d</sup>); o una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada;

R<sup>1</sup> representa, halógeno, heteroarilo o heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, hidroxil(alquilo C<sub>1-6</sub>) y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

15

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

20

R<sup>5a</sup> representa hidrógeno, hidroxilo o -OR<sup>a</sup>;

R<sup>5b</sup> representa hidrógeno;

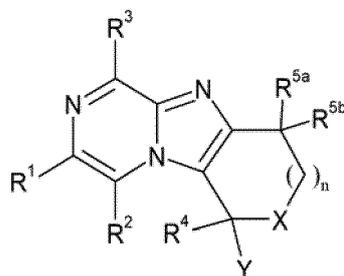
25

R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) o heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C<sub>1-6</sub>, oxo and aminocarbonilo; y

R<sup>d</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

30

También se describe en el presente documento un compuesto definido por la fórmula general que se presenta a continuación, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo:



35

en donde

n representa un número entero igual a 0 o 1.

40

Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

X representa oxígeno, azufre, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)(N-R<sup>d</sup>), N(C(O)R<sup>d</sup>), N(COOR<sup>d</sup>), N(SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>) o N(R<sup>d</sup>); o una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

45

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,

5 -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -COR<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heterobis(cicloalquilo) C<sub>4-9</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilarilo (C<sub>1-6</sub>)-, heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilheteroaril (C<sub>1-6</sub>)-, cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bis(cicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, bis(cicloalqueno (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobis(cicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heteroaril-aril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR<sup>a</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

15 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(CO)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S-R<sup>a</sup>, -(SO)-R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -C(O)-OR<sup>d</sup> o -O(CO)-R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R<sup>4</sup> e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

20 R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(CO)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S-R<sup>a</sup>, -(SO)-R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -C(O)-OR<sup>d</sup> o -O(CO)-R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH; y

25 R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

30 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

35 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, 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, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo, homopiperazín-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinan-4-ilo, (oxo)tiazinan-4-ilo o (dioxo)tiazinan-4-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

40 R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

45 R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

50 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

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

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

65 Además, en el presente documento, se desvela 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 (I) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo.

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

10 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos para el uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen los principios estándar 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. Asimismo, donde 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 metal alcalino, 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.

25 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) 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 (I) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.

30 También se describen en el presente documento cocrystal de los compuestos descritos anteriormente. 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 cocrystal 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 y L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocrystal, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido *L*-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

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

45 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificados, por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y propilo de cadena lineal o ramificada, grupos butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas, tales como "alcoxi C<sub>1-6</sub>", "alquiltio C<sub>1-6</sub>", "alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" y "alquilamino C<sub>1-6</sub>" deben interpretarse en consecuencia.

50 La expresión "cadena de alquileo C<sub>1-4</sub>" 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 C<sub>2-6</sub> adecuados incluyen vinilo y alilo.

Los grupos alquino C<sub>2-6</sub> adecuados incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

60 El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", 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 benzofusionados de los mismos. Los grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

65 El término "cicloalqueno C<sub>4-7</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 7

átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente insaturado. Los grupos cicloalqueno C<sub>4-7</sub> adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

5 El término "bicicloalquilo C<sub>4-9</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado. Los grupos bicicloalquilo C<sub>4-9</sub> típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.3.1]nonanilo.

Los grupos bicicloalqueno (C<sub>4-9</sub>) típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexenilo.

10 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.

Los grupos arilo (C<sub>1-6</sub>) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

15 El término "heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>", 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 benzofusionados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzo-furanilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, dihidroisoindolilo, isoindolino, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropirano, cromanilo, tetrahidro-tiopyranilo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, azocano, (imino)(oxo)tiazinano, (oxo)tiazinano y (dioxo)tiazinano.

25 El término "heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>", 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 benzofusionados de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolino, imidazolino, dihidropirano, dihidrotiopyranilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridino.

30 El término "heterobicicloalquilo C<sub>4-9</sub>", como se usa en el presente documento, corresponde al bicicloalquilo C<sub>4-9</sub> en donde uno o más de los átomos de carbono han sido reemplazados 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.

40 La expresión "espiroheterocicloalquilo C<sub>4-9</sub>", 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 el que los dos anillos están unidos por un átomo común. Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro-[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decano.

50 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 han sido reemplazados por 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, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-a]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-b]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]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 cromanilo.

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

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

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

Un ejemplo ilustrativo de un tautómero, es 2-oxo-(1H)-piridinilo, que es un tautómero de 2-hidroxi-piridinilo.

Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede, de hecho, estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por lo tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (deuterio) o  $^3\text{H}$  (tritio), preferentemente,  $^1\text{H}$ . Igualmente, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , preferentemente,  $^{12}\text{C}$ .

A continuación, se exponen diversos aspectos y realizaciones de la fórmula general descrita anteriormente.

En una realización, n representa un número entero igual a 0. En otra realización, n representa un número entero igual a 1.

En una realización particular, n representa un número entero igual a 1.

En general, X representa oxígeno, azufre,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^d)$ ,  $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^d)$ ,  $\text{N}(\text{COOR}^d)$ ,  $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^d)$  o  $\text{N}(\text{R}^d)$ ; o una cadena de alquileo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

Normalmente, X representa oxígeno, azufre,  $\text{S}(\text{O})$  o  $\text{N}(\text{R}^d)$ ; o una cadena de alquileo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

En una primera realización, X representa oxígeno.

En una segunda realización, X representa azufre.

En una tercera realización, X representa  $\text{S}(\text{O})$ .

En una cuarta realización, X representa  $\text{S}(\text{O})_2$ .

En una quinta realización, X representa  $\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^d)$ .

En una sexta realización, X representa  $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^d)$ .

En una séptima realización, X representa  $\text{N}(\text{COOR}^d)$ .

En una octava realización, X representa  $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^d)$ .

En una novena realización, X representa  $\text{N}(\text{R}^d)$ . En un aspecto particular de esta realización, X representa NH.

En una décima realización, X representa una cadena de alquileo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. Los valores típicos de X de acuerdo con esta realización 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 tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. En un aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo  $\text{C}_{1-4}$  sin sustituir, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo  $\text{C}_{1-4}$  monosustituido, lineal o ramificada. En un tercer aspecto de esta realización, X representa una cadena de alquileo  $\text{C}_{1-4}$  disustituido, lineal o ramificada.

En una undécima realización, X representa un carbonilo.

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

En una realización particular, X representa oxígeno. En otra realización particular, X representa metileno.

En general, Y representa cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , 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.

De manera ilustrativa, Y representa arilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 5 En una primera realización, Y representa opcionalmente cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> disustituido.

- 10 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.

- 15 En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> disustituido.

- 20 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, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Acertadamente, Y representa fenilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

- 30 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 C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinito C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), arilamino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> y dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>).
- 35

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

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

- 50 Los valores típicos de Y incluyen benzociclobutenilo, fenilo, (metilsulfonil)fenilo (incluyendo 4-metilsulfonilfenilo), benzonitrilo (incluyendo 2-benzonitrilo, 3-benzonitrilo y 4-benzonitrilo), fluorofenilo (incluyendo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (incluyendo 2-cloro-fenilo, 3-clorofenilo y 4-clorofenilo), difluorofenilo (incluyendo 2,6-difluoro-fenilo), (cloro)(fluoro)fenilo (incluyendo 5-cloro-2-fluorofenilo y 2-cloro-5-fluorofenilo), diclorofenilo (incluyendo 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo), metilfenilo (incluyendo 4-metilfenilo), dimetilfenilo (incluyendo 2,5-dimetilfenilo y 2,6-dimetilfenilo), (trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometil)fenilo], (cloro)(trifluorometil)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(trifluorometil)fenilo], (metil)-(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo], bis(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2,5-bis(trifluorometil)fenilo], metoxifenilo (incluyendo 2-metoxifenilo), (difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)fenilo, 3-(difluorometoxi)fenilo y 4-(difluorometoxi)fenilo], (bis-(difluorometoxi))fenilo [incluyendo 2,5-(bis-(difluorometoxi))-fenilo e incluyendo 2,6-(bis-(difluorometoxi))-fenilo], (difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-3-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-4-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-6-fluorofenilo y 5-(difluorometoxi)-2-fluorofenilo], (difluorometoxi)(difluoro)fenilo [(incluyendo 2-difluorometoxi-3,5-difluoro-fenilo y difluorometoxi-3,5-difluoro-fenilo)], (cloro)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-cloro-5-(difluorometoxi)fenilo, 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo, 5-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo y 6-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo], (ciano)(difluorometoxi) [incluyendo 6-ciano-2-(difluorometoxi)-fenil](trifluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometoxi)-fenilo], metilsulfoniloxifenilo, (cloro)(trifluorometoxi)fenilo, [incluyendo 3-cloro-6-trifluorometoxi-fenilo], (amino)(cloro)fenilo [incluyendo 5-amino-2-cloro-fenilo], metiltienilo [incluyendo 3-metiltien-2-ilo], metiltiazolilo (incluyendo 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo y 4-metil-1,3-tiazol-4-ilo)], (cloro)tiazolilo [incluyendo 4-cloro-1,3-tiazolilo], (cloro)(metil)tiazolilo [incluyendo
- 55
- 60
- 65

5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-ilo], dimetiltiazolilo [incluyendo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo], piridinilo [incluyendo piridin-3-ilo y piridin-4-ilo], (metil)(trifluorometil)tiazolilo [incluyendo 2-metil-4-trifluorometil-1,3-tiazolilo], (dimetoxi)pirimidinilo [incluyendo 4,6-dimetoxi-piridin-5-ilo] y (metoxi)pirazinilo [incluyendo 5-metoxipirazinilo].

5 Los valores seleccionados de Y incluyen fenilo, (metilsulfonil)fenilo, benzonitril-clorofenilo, (cloro)(fluoro)fenilo, diclorofenilo, dimetilfenilo, (trifluorometil)fenilo, (difluorometoxi)fenilo, (bis-(difluorometoxi))fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (difluorometoxi)(ciano)fenilo, (difluorometoxi)(difluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo, (cloro)(trifluorometoxi)fenilo, (cloro)(metil)tiazolilo, (cloro)tiazolilo, (metil)(trifluorometil)tiazolilo, (dimetoxi)pirimidinilo y (metoxi)pirazinilo.

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

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

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

En otra realización particular, Y representa 2-(difluorometoxi)-5-clorofenilo.

20 En general, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo; -S(O)<sub>2</sub>(N-R<sup>d</sup>) o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>-), cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalquenil (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heteroaril-aril- o espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 En general, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR<sup>a</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 En general, R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxil, halógeno, trifluorometilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup> u -O-(CO)-R<sup>d</sup>; o alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 En general, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> representan independientemente hidrógeno, hidroxil, halógeno, ciano, trifluorometilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(CO)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CO)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S-R<sup>a</sup>, -(SO)-R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> u -O(CO)-R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

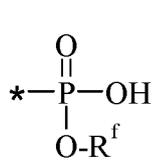
45 Adecuadamente, R<sup>5a</sup> representa hidrógeno, hidroxil, halógeno, ciano, trifluorometilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(CO)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S-R<sup>a</sup>, -(SO)-R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> u -O(CO)-R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y R<sup>5b</sup> representa hidrógeno, hidroxil, halógeno, ciano o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Como alternativa, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH.

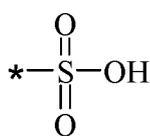
50 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alquenilo C<sub>2-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-oxi, alquilendioxo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquil C<sub>1-6</sub>-amino, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcóxiamino C<sub>1-6</sub>, alcóxil (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), [alcóxil (C<sub>1-6</sub>)](hidroxil)alquilamino (C<sub>1-6</sub>), [alquilio (C<sub>1-6</sub>)](hidroxil)alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxil (C<sub>1-6</sub>)]alquilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[dialquilamino(C<sub>1-6</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxil-alquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), (hidroxil)[cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-amino, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), oxoheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilheteroarilamino (C<sub>1-6</sub>), heteroaril-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilheteroaril (C<sub>1-6</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-amino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilcarbonil (C<sub>2-6</sub>)]amino, alquil (C<sub>2-6</sub>)-carbonilaminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>3-6</sub>, bis[alquilcarbonil (C<sub>3-6</sub>)]amino, N-[alquil C<sub>1-6</sub>]-N-[cicloalquilcarbonil C<sub>3-7</sub>]amino, alcóxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alcóxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil C<sub>1-6</sub>-amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, bis[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilcarbonilo (C<sub>3-7</sub>), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxil, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>),

alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcoxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminocarbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[N-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

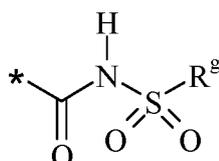
5 Mediante la expresión "resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico" se pretende cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que se reconocerá por un sistema biológico como que es similar a y, por tanto, capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes se representa por N.A. Meanwell en *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2529-2591 (consúltense, en particular, las Figuras 25 y 26). Una alternativa al ácido carboxílico 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 (xliv):



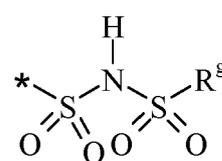
(i)



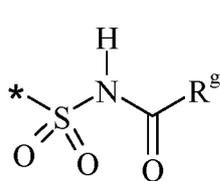
(ii)



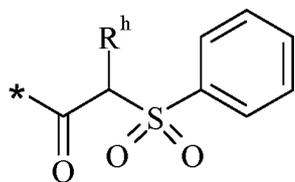
(iii)



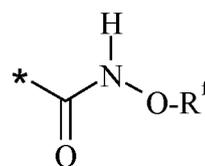
(iv)



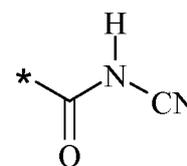
(v)



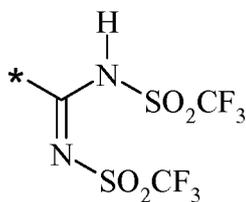
(vi)



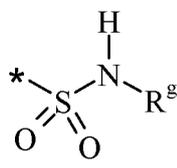
(vii)



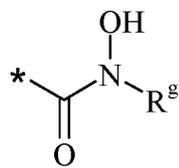
(viii)



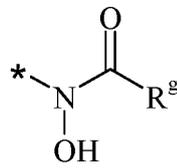
(ix)



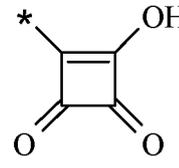
(x)



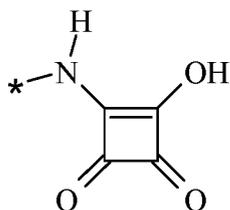
(xi)



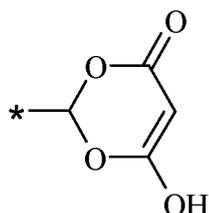
(xii)



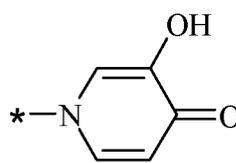
(xiii)



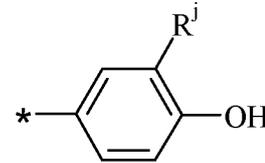
(xiv)



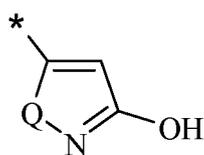
(xv)



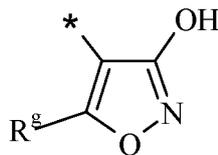
(xvi)



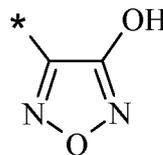
(xvii)



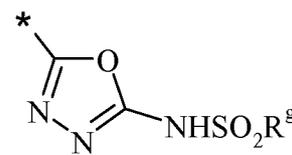
(xviii)



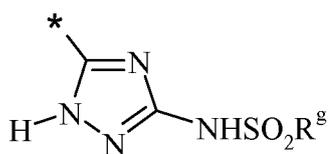
(xix)



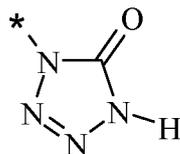
(xx)



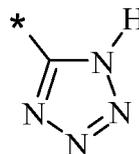
(xxi)



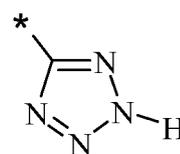
(xxii)



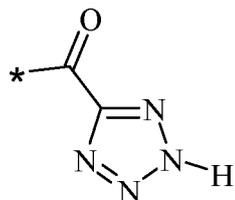
(xxiii)



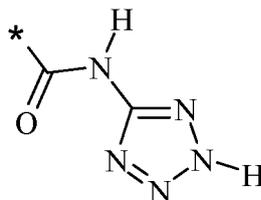
(xxiv)



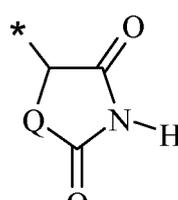
(xxv)



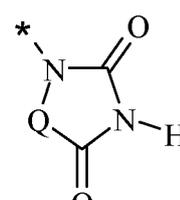
(xxvi)



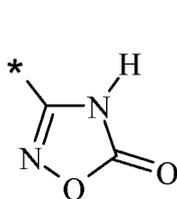
(xxvii)



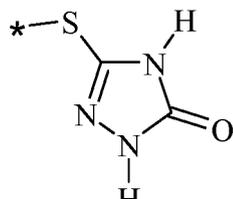
(xxviii)



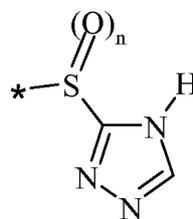
(xxix)



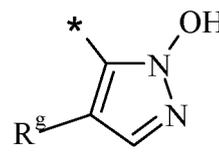
(xxx)



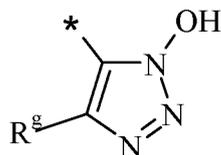
(xxxi)



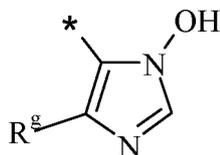
(xxxii)



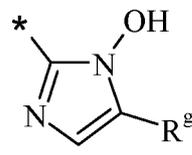
(xxxiii)



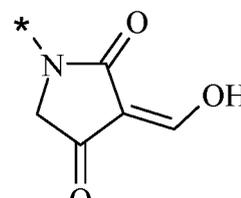
(xxxiv)



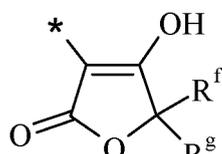
(xxxv)



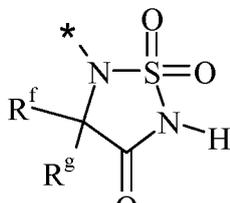
(xxxvi)



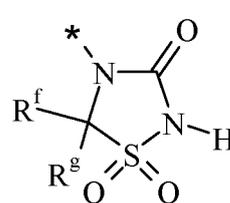
(xxxvii)



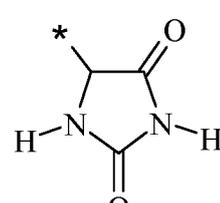
(xxxviii)



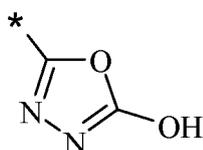
(xxxix)



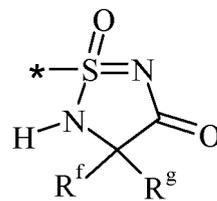
(xl)



(xli)



(xlii)



(xliii)

en donde

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

n es cero, 1 o 2;

Q representa oxígeno o azufre;

R<sup>f</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>h</sup> representa hidrógeno, ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> es como se ha definido anteriormente; y

R<sup>i</sup> 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, Q representa oxígeno. En otra realización, Q representa azufre.

En una realización, R<sup>f</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>f</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente, metilo. En una realización adicional, R<sup>f</sup> es -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

En una realización, R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente, metilo. En otra realización, R<sup>g</sup> representa trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa trifluorometilo. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>g</sup> representa -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

En una realización, R<sup>h</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>h</sup> representa ciano. En una realización adicional, R<sup>h</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, especialmente metoxicarbonilo.

En una realización, R<sup>i</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>i</sup> representa halógeno, especialmente, cloro.

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

En otra realización, Ω representa alquilsulfonilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), es decir, un resto de fórmula (iii) como se ha representado anteriormente, en donde R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, es decir, un resto de fórmula (x) como se ha representado anteriormente en donde R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización adicional, Ω representa alquilcarbonilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), es decir, un resto de fórmula (v) como se ha representado anteriormente, en donde R<sup>g</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> incluyen hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, cianoisopropilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclobutilo, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxiiisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metileno-dioxo, etilendioxo, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)-(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletil-amino, 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, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletalilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo,

isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes particulares en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> incluyen oxo, hidroxilo, hidroxiiisopropilo y metoxi.

Normalmente, R<sup>1</sup> representa halógeno o ciano; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilarilo (C<sub>1-6</sub>)-, heteroarilheterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril-, bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril-, espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- o heteroaril-arilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R<sup>1</sup> representa halógeno, heterocicloalqueno (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, o heteroaril-arilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R<sup>1</sup> representa halógeno; o heteroarilo o heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

En una segunda realización, R<sup>1</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa bromo. En un segundo aspecto, R<sup>1</sup> representa cloro.

En una tercera realización, R<sup>1</sup> representa ciano.

En una cuarta realización, R<sup>1</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>.

En una quinta realización, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa metilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa etilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R<sup>1</sup> representa alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa butinilo opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R<sup>1</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una octava realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> representa 2,3-dihidro-1H-isoindol opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> representa azetidino opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> representa pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En una novena realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalqueno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

En una décima realización, R<sup>1</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R<sup>1</sup> representa benzofurilo, tienilo, indolilo, isoindolilo, 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 undécima realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En el tercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfolinil-pirimidinilo opcionalmente sustituido.

En una duodécima realización, R<sup>1</sup> representa heteroaril (C<sub>3-7</sub>)-heterocicloalquil- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

En una decimotercera realización, R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup>

representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclopropilpiridinilo opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclopropilpirazolilo opcionalmente sustituido.

En una decimocuarta realización, R<sup>1</sup> representa cicloalquenil (C<sub>4-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimoquinta realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tiomorfolinil-piridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa azapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa oxazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa diazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tiadiazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimoprimer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimosegundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimotercer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidropiranilpiridinilo opcionalmente sustituido. En un vigésimocuarto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidro-tiopianilpirimidinilo. En un vigésimoquinto aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> representa tetrahidro-tiofenil-pirazolilo. En un vigésimosexto aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigésimoséptimo aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> representa (oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigésimooctavo aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> representa (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.

En una decimosexta realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfolinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.

En una decimoséptima realización, R<sup>1</sup> representa heterocicloalquenil (C<sub>3-7</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimooctava realización, R<sup>1</sup> representa heterobicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimonovena realización, R<sup>1</sup> representa espiroheterocicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquil (C<sub>1-6</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

En una vigésimoprimer realización, R<sup>1</sup> representa bicicloalquil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigésimosegunda realización, R<sup>1</sup> representa bicicloalquenil (C<sub>4-9</sub>)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigésimotercera realización, R<sup>1</sup> representa heteroaril-arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> representa triazolil-fenilo.

Acertadamente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, cloro, bromo, ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; o etilo, butinilo, fenilo, triazolil-fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclohexil-pirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclopropilpirazolilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo,

tetrahidropiridilpirimidinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinil-piridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiraniilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, piperazinil)hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-  
 5 a]pirazinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazapanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinil-pirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofenil)pirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil piridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanil-pirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]-hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanil-pirimidinilo, 3,6-epiminofuro[3.2-  
 10 b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinil-pirimidinilo, (oxo)tiazinil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinil-pirimidinilo o ciclobutilpirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R<sup>1</sup> representa bromo; o piridinilo o (morfolin)pirimidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluoroetoxi, carboxialquilo (C<sub>3-7</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]alquilamino, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, bis[alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfonil]amino, N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxialquilo (C<sub>3-7</sub>)-amino, carboxialquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquil (C<sub>2-6</sub>)-carboniloxi-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcocarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[N-(alquil C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxicarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, (hidroxilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, carboxi y alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>).

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en R<sup>1</sup> incluyen hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, clorometilo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, metilo, clorometilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, acetilaminometilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, cianoisopropilo y fluoroisopropilo.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes en R<sup>1</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxisopropilo, metoxi y oxo.

En una realización particular, R<sup>1</sup> está sustituido con hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>). En un aspecto de esa realización, R<sup>1</sup> está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente, 2-hidroxiprop-2-ilo.

En una segunda realización particular, R<sup>1</sup> está sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> está sustituido con metoxi.

En una tercera realización particular, R<sup>1</sup> está sustituido con un hidroxilo.

Los valores típicos de R<sup>1</sup> incluyen hidrógeno, bromo, cloro, ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutilino, clorofenilo, hidroxifenilo, metil-sulfonilfenilo, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (di-(trifluorometil))(hidroxil)fenilo, cianoisopropilfenilo, metoxiazetidino, metoxipirrolidino, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidino, (metoximetil)pirrolidino, cloropiridino, (clorometil)piridino, oxopiperidino, (carboxi)piperidino, etoxicarbonilpiperidino, metilsulfonilpiperazino, morfolino, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridino, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, metilsulfonilpirazolilo, metilsulfoniletilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridino, tetrahidropiranilpiridino, fluoropiridino, cianopiridino, metilpiridino, (ciano)(metil)piridino, dimetilpiridino, ciclopropilpiridino, trifluorometilpiridino, etenilpiridino, hidroxisopropilpiridino, hidroximetilpiridino, metoxipiridino, (metoxi)(metil)piridino, isopropilpiridino, trifluoroetilpiridino, (metil)(trifluoroetil)piridino, metilsulfonilpiridino, metilsulfonilmetilpiridino, oxopiridino, (metil)(oxo)-piridino, (dimetil)(oxo)piridino, aminopiridino, metilaminopiridino, dimetil-aminopiridino, metoxietilaminopiridino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino-piridino, metilsulfonilaminopiridino, [bis(metilsulfonil)amino]piridino, carboxipiridino, quinolino, hidroxipiridazino, pirimidino, isopropilpirimidino, fluoroisopropil-pirimidino, hidroxisopropilpirimidino, metoxipirimidino, carboxiciclobutiloxi-pirimidino, metiltiopirimidino, metilsulfonilpirimidino, oxopirimidino, aminopirimidino, dimetilaminopirimidino, metoxietilaminopirimidino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidino, carboxiciclopentilaminopirimidino, carboxiciclopropilmetilaminopirimidino, acetoxisopropilpirimidino, etoxicarboniletilpirimidino, hidroxipirazino, hidroxisopropilpirazino, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazino, carboxi-ciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridino, ciclopropilpirimidino, fluorometilciclopropilpirimidino, acetilaminometilciclopropilpirimidino, hidroximetilpirimidino, hidroxiciclobutilpirimidino, (metil)ciclobutidilol-pirimidino, carboxi-ciclopentilpirimidino, carboxiciclohexilpirimidino, (carboxi)(metil)ciclohexil-pirimidino, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidino, carboximetilciclohexil-pirimidino, etoxicarbonilciclohexil-pirimidino, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidino, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidino, carboxiciclohexil-pirazino, carboxiciclohexilmetilpirimidino, carboxiciclohexenil-piridino, carboxiciclohexenilpirimidino, etoxicarbonilciclohexenilpirimidino, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridino, carboxibiciclo[3.1.0]hexenilpiridino, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidino, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidino, carboxibiciclo[4.1.0]heptanil-pirimidino, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidino, pirrolidinilpiridino, hidroxipirrolidinilpiridino, hidroxitetrahidropiranilpiridino, piperidinilpiridino, acetilpiperidinilpiridino, (carboxi)(metil)piperidinilpiridino, [(carboxi)- (metil)piperidinil](fluoro)piridino, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridino, piperazinilpiridino, (metil)(piperazinil)piridino, cianoetilpiperazinilpiridino, trifluoroetilpiperazinilpiridino, metilsulfonilpiperazinilpiridino, metil-sulfoniletilpiperazinilpiridino, oxopiperazinilpiridino, acetilpiperazinilpiridino, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)piridino, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridino, metilpiperazinilpiridino, carboximetilpiperazinilpiridino, carboxietilpiperazinilpiridino, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridino, etoxicarboniletilpiperazinilpiridino, morfolinil-piridino, tiomorfolinil-piridino, (*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, oxotiomorfolinilpiridino, dioxotiomorfolinilpiridino, oxidiazepanil-piridino, tetrahidropiranil-pirimidino, fluoroetanilpirimidino, hidroxioetanilpirimidino, hidroxiazetidil-pirimidino, (hidroxil)(metil)azetidilpirimidino, (hidroxil)(trifluorometil)azetidilpirimidino, carboxiazetidilpirimidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidilpirimidino, tetrazolilazetidilpirimidino, hidroxitetrahidrofuranilpirimidino, hidroxipirrolidinilpirimidino, carboxi-pirrolidinilpirimidino, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidino, carboximetil-pirrolidinilpirimidino, etoxicarbonil-pirrolidinilpirimidino, fluoro-tetrahidropiranilpirimidino, hidroxitetrahidropiranilpirimidino, (hidroxil)dioxidotetrahidropiranil)pirimidino, piperidinil-pirimidino, difluoropiperidinil-pirimidino, (ciano)(metil)piperidinilpirimidino, (hidroxil)(nitrometil)piperidinil-pirimidino, (hidroxil)(metil)piperidinilpirimidino, (hidroxil)(trifluorometil)-piperidinil pirimidino, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidino, metil-sulfonilpiperidinil pirimidino, oxopiperidinilpirimidino, (formil)(metil)-piperidinil pirimidino, carboxipiperidinilpirimidino, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidino, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(etil)piperidinil pirimidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(hidroxil)-piperidinil pirimidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidinil pirimidino, (carboxi)-(metoxil)piperidinil pirimidino, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidino, carboxi-metilpiperidinilpirimidino, metoxicarbonilpiperidinilpirimidino, etoxicarbonil-piperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidino, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinil pirimidino, (metoxil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidino, etoxicarbonilmetilpiperidinil-pirimidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidino, acetilpiperidinilpirimidino, acetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidino, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidino, tetrazolilpiperidinilpirimidino, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidino, amino-sulfonilpiperidinilpirimidino, piperazinilpirimidino, metilsulfonilpiperazinil-pirimidino, oxopiperazinilpirimidino, carboxipiperazinilpirimidino, carboxietilpiperazinilpirimidino, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidino, tetrazolilmetil-piperazinil pirimidino, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidino, morfolinilpirimidino, dimetilmorfolinilpirimidino, hidroximetilmorfolinil-

- pirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinil-pirimidinilo, carboxi-metil-morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinil-pirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanil-pirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxo-tiadiazepanilpirimidinilo,
- 5 hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinil-pirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, isopropilmetilpirazolilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo-
- 10 [2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanil-pirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-
- 15 azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanil-pirimidinilo, carboxi-2-
- 20 azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-triazoespiro[4.5]decanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro [3.2-b]furanil-pirimidinilo, 5-(metil1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, dihidroisoindolilo, (metilsulfonil)dihidroisoindolilo, (tetrahidrotiopenil)pirazolilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo y (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.
- 25 Los valores ilustrativos de R<sup>1</sup> incluyen bromo, (metoxi)piridinilo, morfolinil-pirimidinilo y 2-oxo-(1H)-piridinilo. Los valores ilustrativos de R<sup>1</sup> incluyen adicionalmente hidroxisopropilpiridinilo, en particular, 2-hidroxiprop-2-il-piridinilo.
- Normalmente, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 30 En una primera realización, R<sup>2</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>2</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>2</sup> representa flúor.
- En una tercera realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En otro aspecto particular de esta realización, R<sup>2</sup> representa metilo.
- 35 En una realización particular, R<sup>2</sup> representa hidrógeno.
- Normalmente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 40 En una primera realización, R<sup>3</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>3</sup> representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R<sup>3</sup> representa flúor.
- En una tercera realización, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En otro aspecto particular de esta realización, R<sup>3</sup> representa metilo.
- 45 En una realización particular, R<sup>3</sup> representa hidrógeno.
- En general, R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup> u -O-(CO)-R<sup>d</sup>; o alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 50 Normalmente, R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.
- En una realización particular, R<sup>4</sup> representa hidrógeno.
- 55 En una realización alternativa, R<sup>4</sup> e Y junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.
- En otra realización alternativa, R<sup>4</sup> e Y junto con el carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>. En un aspecto particular de acuerdo con esta realización, R<sup>4</sup> e Y junto con el carbono al que están unidos forman un dihidrobenzofurano. En un segundo aspecto particular de acuerdo con esta realización, R<sup>4</sup> e Y junto con el carbono al que están unidos forman un 3H-benzofuranona. En un tercer aspecto particular de acuerdo con esta realización, R<sup>4</sup> e Y junto con el carbono al que están unidos forman un dihidroisoindol. En un cuarto aspecto particular de acuerdo con esta realización, R<sup>4</sup> e Y junto con el carbono al que están unidos forman un dihidroisoindolona.
- 60 Normalmente, R<sup>5a</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup> o -O-(CO)-R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo que puede estar opcionalmente sustituido.
- 65

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R<sup>5a</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquiloxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, (hidroxil)alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), oxo y carboxi.

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

En una primera realización, R<sup>5a</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>5a</sup> representa hidroxilo. En una tercera realización, R<sup>5a</sup> representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R<sup>5a</sup> representa flúor. En una cuarta realización, R<sup>5a</sup> representa trifluorometilo. En una quinta realización, R<sup>5a</sup> representa -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un aspecto de esa realización, R<sup>5a</sup> representa -NH<sub>2</sub>. En una sexta realización, R<sup>5a</sup> representa -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>. En una séptima realización, R<sup>5a</sup> representa -C(O)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. En una octava realización, R<sup>5a</sup> representa -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>. En una novena realización, R<sup>5a</sup> representa -S-R<sup>a</sup>. En una décima realización, R<sup>5a</sup> representa -S(O)-R<sup>a</sup>. En una undécima realización, R<sup>5a</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5a</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. En una duodécima realización, R<sup>5a</sup> representa -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>. En una decimotercera realización, R<sup>5a</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>(N-R<sup>d</sup>). En una decimocuarta realización, R<sup>5a</sup> representa -OR<sup>a</sup>. En un aspecto de esta realización, R<sup>a</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>a</sup> es un arilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R<sup>a</sup> es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R<sup>5a</sup> representa -O-(CO)-R<sup>d</sup>. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5a</sup> representa -O-(CO)-CH<sub>3</sub>. En una decimosexta realización, -C(O)-OR<sup>d</sup>. En una decimoséptima realización, R<sup>5a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>5a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>5a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5a</sup> representa metilo. En una decimoctava realización, R<sup>5a</sup> representa un alquililo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R<sup>5a</sup> representa un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R<sup>5a</sup> representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimera realización, R<sup>5a</sup> representa un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido.

En una vigesimosegunda realización, R<sup>5a</sup> representa ciano.

En una realización seleccionada, R<sup>5a</sup> representa hidrógeno, hidroxilo o -OR<sup>a</sup>.

En una realización particular, R<sup>5a</sup> representa hidrógeno.

Normalmente, R<sup>5b</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup> o -O-(CO)-R<sup>d</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo que puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R<sup>5b</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R<sup>5b</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquiloxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, (hidroxil)alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R<sup>5b</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxi-carbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiamino-carbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo,

hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

En una primera realización, R<sup>5b</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>5b</sup> representa hidroxilo. En una tercera realización, R<sup>5b</sup> representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R<sup>5b</sup> representa flúor. En una cuarta realización, R<sup>5b</sup> representa trifluorometilo. En una quinta realización, R<sup>5b</sup> representa -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un aspecto de esa realización, R<sup>5b</sup> representa -NH<sub>2</sub>. En una sexta realización, R<sup>5b</sup> representa -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>. En una séptima realización, R<sup>5b</sup> representa -C(O)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. En una octava realización, R<sup>5b</sup> representa -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>. En una novena realización, R<sup>5a</sup> representa -S-R<sup>a</sup>. En una décima realización, R<sup>5b</sup> representa -S(O)-R<sup>a</sup>. En una undécima realización, R<sup>5b</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5b</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. En una duodécima realización, R<sup>5b</sup> representa -S(O)(N-R<sup>d</sup>)R<sup>a</sup>. En una decimotercera realización, R<sup>5b</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>(N-R<sup>d</sup>). En una decimocuarta realización, R<sup>5b</sup> representa -OR<sup>a</sup>. En un aspecto de esta realización, R<sup>a</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>a</sup> es un arilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R<sup>a</sup> es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R<sup>5b</sup> representa -O-(CO)-R<sup>d</sup>. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5a</sup> representa -O-(CO)-CH<sub>3</sub>. En una decimosexta realización, -C(O)-OR<sup>d</sup>. En una decimoséptima realización, R<sup>5b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>5b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R<sup>5b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5b</sup> representa metilo. En una decimoctava realización, R<sup>5b</sup> representa un alquililo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R<sup>5b</sup> representa un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una vigésima realización, R<sup>5b</sup> representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimera realización, R<sup>5b</sup> representa un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En una vigesimosegunda realización, R<sup>5b</sup> representa ciano.

En una realización particular, R<sup>5b</sup> representa hidrógeno.

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

En un aspecto de esta realización alternativa, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

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

En otro aspecto de esta realización alternativa, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan -C=N-OH.

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> o R<sup>e</sup>, o sobre el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, incluyen halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcocarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>2-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>).

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

Adecuadamente, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) o heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores seleccionados de R<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub> y oxo. Los ejemplos adicionales de sustituyentes adecuados en R<sup>a</sup> incluyen aminocarbonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>a</sup> incluyen metoxi y oxo. Los ejemplos adicionales seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>a</sup> incluyen aminocarbonilo. En una realización, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, especialmente, metilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, especialmente, metilo. En otra realización, R<sup>a</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa arilo sin sustituir, especialmente, fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>a</sup> representa arilo monosustituido, especialmente, metilfenilo. En otra realización, R<sup>a</sup> representa arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente

sustituido, idealmente arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) sin sustituir, especialmente, bencilo. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, por ejemplo, dioxisoindolilpropilo. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. En otra realización adicional, R<sup>a</sup> representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

5 Los valores específicos de R<sup>a</sup> incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxisoindolilpropilo.

10 En un aspecto particular, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Los valores seleccionados de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores típicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 De manera ilustrativa, R<sup>b</sup> 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.

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

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>b</sup> incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alcóxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>) y alcóxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>.

35 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>b</sup> incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

Los valores específicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo.

40 En una realización, R<sup>b</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente, metilo.

Adecuadamente, R<sup>c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>c</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>c</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente, metilo o etilo, particularmente, metilo. En una realización adicional, R<sup>c</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

45 Los valores seleccionados de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En un aspecto particular, R<sup>c</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

50 Los valores representativos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo y piperidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>c</sup> incluyen alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub> y alcóxicarbonilo C<sub>2-6</sub>.

55 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R<sup>c</sup> incluyen acetilo y *terc*-butoxicarbonilo.

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

60 Como alternativa, el resto -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> puede representar adecuadamente azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, isoxazolidino-2-ilo, tiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo, homopiperazino-1-ilo, (imino)oxotiazinano-4-ilo, (oxo)tiiazinano-4-ilo o (dioxo)tiiazinano-4-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

65 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>,

alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, oxo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, carboxilo, alcóxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, amino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxilo, etóxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

10 Los valores específicos del resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxilo)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometil-azetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, 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, morfólin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etóxicarbonilpiperazín-1-ilo, oxohomopiperazín-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinan-4-ilo, (oxo)tiazinan-4-ilo o (dioxo)tiazinan-4-ilo.

20 Adecuadamente, R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R<sup>d</sup> 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.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>d</sup> incluyen halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, oxo, alquilcarboniloxi C<sub>2-6</sub> y dialquilamino (C<sub>1-6</sub>).

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R<sup>d</sup> incluyen flúor, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

35 En una realización, R<sup>d</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>d</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente, metilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo, metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo.

40 En otra realización, R<sup>d</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa arilo sin sustituir, especialmente, fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>d</sup> representa arilo monosustituido, especialmente, metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R<sup>d</sup> representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo.

45 En una realización adicional, R<sup>d</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R<sup>d</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En una realización adicional, R<sup>d</sup> representa heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

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

Los ejemplos particulares de valores seleccionados para R<sup>d</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

55 Los valores seleccionados de R<sup>5a</sup> incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-(CO)-CH<sub>3</sub>, metilo, metoxi y (aminocarbonil)metiloxi.

60 Los valores seleccionados de R<sup>5b</sup> incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-(CO)-CH<sub>3</sub>, metilo y metoxi.

Los valores ilustrativos de R<sup>5a</sup> incluyen hidrógeno, hidroxilo y (aminocarbonil)metiloxi.

65 Los valores particulares de R<sup>5b</sup> incluyen hidrógeno.

En una realización particular, R<sup>5a</sup> es como se ha definido anteriormente y R<sup>5b</sup> representa hidrógeno. En un aspecto

particular de esta realización, R<sup>5a</sup> es hidroxilo.

En otra realización particular, R<sup>5a</sup> es como se ha definido anteriormente y R<sup>5b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, preferentemente, metilo. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>5a</sup> es hidroxilo.

5

En una realización particular adicional, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> representan independientemente hidrógeno.

Aún en otra realización, R<sup>5a</sup> representa (aminocarbonil)metiloxi y R<sup>5b</sup> representa hidrógeno.

10 Adecuadamente, R<sup>e</sup> representa arilo o alquilo C<sub>1-6</sub>, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R<sup>e</sup> incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente, metilo.

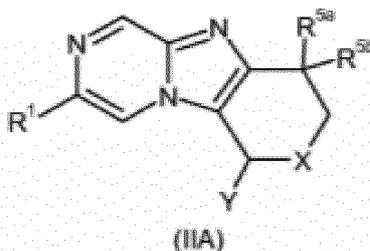
15 En una realización, R<sup>e</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, por ejemplo, metilo o propilo, especialmente, metilo. En otra realización, R<sup>e</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R<sup>e</sup> representa arilo sin sustituir, especialmente, fenilo. En otro aspecto de esa realización, R<sup>e</sup> representa arilo monosustituido, especialmente, metilfenilo. En una realización adicional, R<sup>e</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

20

Los valores seleccionados de R<sup>e</sup> incluyen metilo, propilo y metilfenilo.

Una subclase de compuestos de la fórmula general descrita anteriormente son los compuestos de fórmula (IIA) y los N-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

25

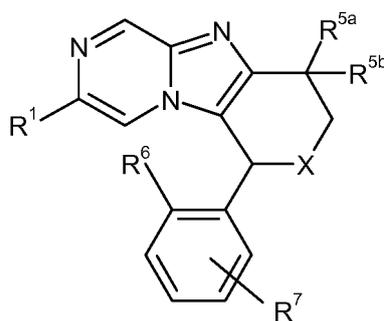


en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente.

30

Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIA) está representado por los compuestos de fórmula (IIA-A) y los N-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



35

en donde

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), arilamino, alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> o dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>); y X, R<sup>1</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son como se han definido anteriormente.

45 Normalmente, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo,

isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinil-carbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, amino-10-carbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilamino-sulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

5 Los valores típicos de R<sup>6</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi y trifluorometoxi.

10 En una primera realización, R<sup>6</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>6</sup> representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>6</sup> representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>6</sup> representa cloro. En una tercera realización, R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>6</sup> representa metilo. En una cuarta realización, R<sup>6</sup> representa trifluorometilo. En una quinta realización, R<sup>6</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>6</sup> representa metoxi. En una sexta realización, R<sup>6</sup> representa difluorometoxi. En una séptima  
15 realización, R<sup>6</sup> representa trifluorometoxi.

Los valores seleccionados de R<sup>6</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

20 De manera ilustrativa, R<sup>6</sup> representa difluorometoxi.

Los valores típicos de R<sup>7</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluoro-metilo, difluorometoxi y amino.

25 En una primera realización, R<sup>7</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>7</sup> representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R<sup>7</sup> representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R<sup>7</sup> representa cloro. En una tercera realización, R<sup>7</sup> representa ciano. En una cuarta realización, R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>7</sup> representa metilo. En una quinta realización, R<sup>7</sup> representa trifluoro-metilo. En una sexta realización, R<sup>7</sup> representa difluorometoxi. En una séptima realización, R<sup>7</sup> representa amino.

30 Los valores seleccionados de R<sup>7</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluoro-metilo, difluorometoxi y amino.

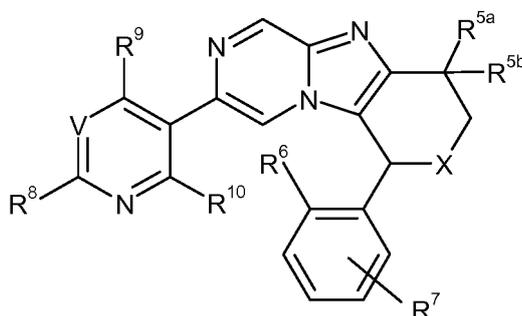
De manera ilustrativa, R<sup>7</sup> representa hidrógeno.

35 En una realización particular, R<sup>7</sup> está unido en la posición *para* del anillo fenilo con respecto al elemento integrante R<sup>6</sup>.

En otra realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están unidos al anillo fenilo en las posiciones 2 y 6.

En otra realización más, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están unidos al anillo fenilo en las posiciones 2 y 5.

40 Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIA-A) anteriores está representado por compuestos de fórmula (IIA-AB) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIA-AB)

45 en donde

V representa C-R<sup>11</sup> o N;

50 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aril-sulfonilo, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), N-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-N-

[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)alquil]amino, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, bis[alquil (C<sub>1-6</sub>)-sulfonil]amino, *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-amino, carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), formilo, alquilcarbonilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarboniloxi (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinilalcoxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) o [alquil (C<sub>1-6</sub>)] [*N*-alquil (C<sub>1-6</sub>)]sulfoximinilo; cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>4-7</sub>), bicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), bicicloalquilenilo (C<sub>4-9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquenilo (C<sub>3-7</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>) o espiroheterocicloalquilo (C<sub>4-9</sub>) o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -OR<sup>a</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>11</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente.

En una realización, V representa C-R<sup>11</sup>. En otra realización, V representa N.

Normalmente, R<sup>8</sup> representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alquenilo C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[hidroxialquil (C<sub>1-6</sub>)]-amino, *N*-[alquil (C<sub>1-6</sub>)]-*N*-[carboxialquil (C<sub>1-6</sub>)]amino, carboxicicloalquilamino (C<sub>3-7</sub>), carboxicicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilcarboniloxi (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, morfolinilalcoxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>) o alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>); o R<sup>9</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>4-7</sub>), bicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), espiroheterocicloalquilo (C<sub>4-9</sub>), bicicloalquilenilo (C<sub>4-9</sub>) o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), (hidroxilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>), carboxi, oxo o alquiloxicarbonilo C<sub>2-6</sub>; o R<sup>8</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R<sup>8</sup> representa (hidroxilo)alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>8</sup> representa (hidroxilo)isopropilo.

En una segunda realización, R<sup>8</sup> representa hidroxilo.

En una tercera realización, R<sup>8</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>8</sup> representa metoxi.

En una cuarta realización, R<sup>8</sup> representa heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>). En un aspecto de esa realización, R<sup>8</sup> representa morfolinilo.

En una quinta realización, R<sup>8</sup> representa (amino)alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>8</sup> representa (amino)isopropilo.

Adecuadamente, R<sup>8</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (hidroxilo)alquilo C<sub>1-6</sub> y (amino)alquilo C<sub>1-6</sub>.

De manera ilustrativa, R<sup>8</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>). De manera ilustrativa, R<sup>8</sup> representa adicionalmente (hidroxilo)alquilo C<sub>1-6</sub>.

Los valores seleccionados de R<sup>8</sup> incluyen hidrógeno, isopropilo, isopropilmetilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, aminoisopropilo, clorometilo, metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metil-amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfoximinilo, etoxicarbonil-etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexil-metilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, tetrahidro-tiopirani pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 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, 2-azaespiro-[3.3]heptanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilo, epiminofuro[3.2-*b*]furanilo, (imino)(oxo)tiazinano, (oxo)tiazinano, (dioxo)tiazinano o triazolilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R<sup>8</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, cianoalquilo (C<sub>1-6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), oxo, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilamino (C<sub>2-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, carboxi, carboxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>2-6</sub>, morfolinilalcoxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonil C<sub>2-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilmetilidenilo C<sub>2-6</sub>, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C<sub>1-6</sub>)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C<sub>1-6</sub>), alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>) y [alquil (C<sub>1-6</sub>)]-[N-alquil (C<sub>1-6</sub>)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R<sup>8</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfoximinilo (C<sub>1-6</sub>), alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, oxo y carboxi.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R<sup>8</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, fluorometilo, cloro, bromo, ciano, cianometilo, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, acetil-aminometilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfolinil-etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilidenilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R<sup>8</sup> incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, metilo, trifluorometilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, metilsulfoximinilo, oxo y carboxi.

Normalmente, R<sup>8</sup> representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, clorometilo, isopropilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-(carboxi-etil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, ciclopropilo, fluorometil-ciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxilo)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxi-ciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilo, carboxibiciclo-[2.2.2]octanilo, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxilo)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxilo)azetidino, tetrazolil-azetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxi-pirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonil-pirrolidino, fluorotetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidino, difluoro-piperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxilo)(nitrometil)piperidino, (hidroxilo)-(metil)piperidino, (hidroxilo)(trifluorometil)piperidino, (hidroximetil)(metil)piperidino, metilsulfonilpiperidino, oxopiperidino, (formil)(metil)piperidino, acetilpiperidino, carboxipiperidino, (carboxi)(fluoro)piperidino, (carboxi)(metil)piperidino, (carboxi)(etil)piperidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidino, (carboxi)(hidroxilo)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxi)piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonil-piperidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidino, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidino, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonilpiperidino, (etoxicarbonil)-(fluoro)piperidino, (etoxicarbonil)(metil)piperidino, (etoxicarbonil)(trifluoro-metil)piperidino, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidino, (*n*-butoxicarbonil)-(metil)piperidino, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonil-metilpiperidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidino, acetilaminosulfonil-piperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolilpiperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, metilpiperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetil-piperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino, oxopiperazino, acetilpiperazino, carboxipiperazino, *terc*-butoxicarbonilpiperazino, carboxietilpiperazino, carboxietilpiperazino, etoxicarbonilmetilpiperazino, etoxicarboniletilpiperazino, (*terc*-butoxicarbonil)piperazino, tetrazolilmetilpiperazino, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetil-morfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetil-morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxi-azepanilo, carboxioxazepanilo, oxidiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxo-tiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, (hidroxilo)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-

azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, etoxicarbonil metilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo, 3,6-epiminofuro [3.2-b]furanil-pirimidinilo, metilsulfoximinilo, (metil)ciclobutildiol, (imino)(oxo)tiazinanilo, (oxo)tiazinanilo. (dioxo)tiazinanilo o (metil)triazolilo.

Adecuadamente, R<sup>8</sup> representa hidroxilo, metoxilo, morfolinilo, hidroxisopropilo y aminoisopropilo.

De manera ilustrativa, R<sup>8</sup> representa hidroxilo, metoxilo o morfolinilo. De manera ilustrativa, R<sup>8</sup> adicionalmente representa hidroxisopropilo.

En una realización, R<sup>9</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>9</sup> representa halógeno. En una tercera realización, R<sup>9</sup> representa ciano. En una cuarta realización, R<sup>9</sup> representa trifluorometilo. En una quinta realización, R<sup>9</sup> representa hidroxilo. En una sexta realización, R<sup>9</sup> representa -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un aspecto de esta realización, R<sup>9</sup> representa -NH<sub>2</sub>. En una séptima realización, R<sup>9</sup> representa -OR<sup>a</sup>. En un aspecto de esa realización, R<sup>9</sup> representa metoxilo. En una octava realización, R<sup>9</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>9</sup> representa metilo. En una novena realización, R<sup>9</sup> representa alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>9</sup> representa metilsulfonilo.

En una realización, R<sup>10</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>10</sup> representa halógeno. En una tercera realización, R<sup>10</sup> representa ciano. En una cuarta realización, R<sup>10</sup> representa trifluorometilo. En una quinta realización, R<sup>10</sup> representa hidroxilo. En una sexta realización, R<sup>10</sup> representa -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un aspecto de esta realización, R<sup>10</sup> representa -NH<sub>2</sub>. En una séptima realización, R<sup>10</sup> representa -OR<sup>a</sup>. En un aspecto de esa realización, R<sup>10</sup> representa metoxilo. En una octava realización, R<sup>10</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>10</sup> representa metilo. En una novena realización, R<sup>10</sup> representa alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de esa realización, R<sup>10</sup> representa metilsulfonilo.

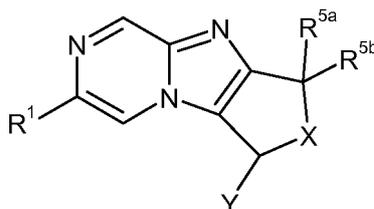
En una realización particular, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente hidrógeno.

En general, R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Los valores particulares de R<sup>11</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización particular, R<sup>11</sup> es hidrógeno.

Otra subclase de los compuestos de la fórmula general descrita anteriormente está representada por los compuestos de fórmula (IIB) y *N*-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

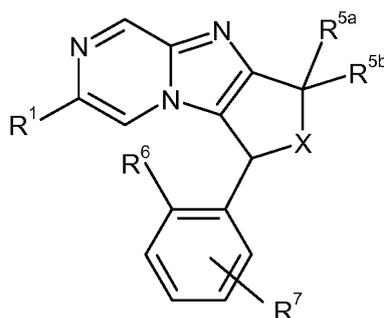


(IIB)

en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente.

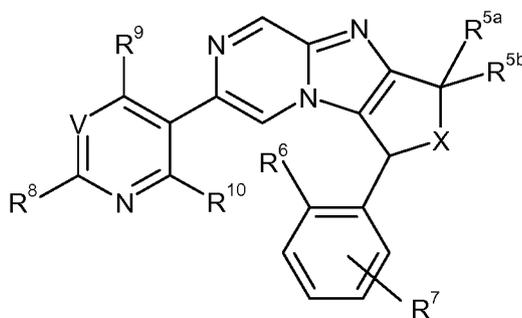
Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIB) está representado por los compuestos de fórmula (IIB-A) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIB-A)

En donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente.

- 5 Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIB-A) anteriores está representado por compuestos de fórmula (IIB-AB) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIB-AB)

- 10 En donde X, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente.

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

15

20

25

30

35

1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina;  
 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina;  
 5-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il} piridin-2(1H)-ona;  
 (1S)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina;  
 (1R)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina;  
 (6R,8R)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-  
 ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol;  
 (6S,8S)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-  
 ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol;  
 2-[[[(6R,8R)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-  
 ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetamida; y  
 2-[[[(6S,8S)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-  
 ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetamida.

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.

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

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

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

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

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

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

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente, cáncer y complicaciones asociadas con el cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno hematológico (incluyendo leucemia y linfoma) y tumor maligno no hematológico (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mielóide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de linfocitos T linfoblásticos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia por tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome de mielodisplasia, 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, rectal, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También pueden usarse moduladores de la función de TNF $\alpha$  para aumentar la seguridad del efecto antineoplásico potente de TNF (véase F.V. Hauwermeiren *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2013, 123, 2590-2603).

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

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

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

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

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de forma convencional.

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

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

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

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

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

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

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

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

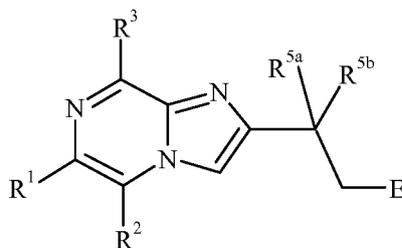
Si se desea, un compuesto de acuerdo con la presente invención puede coadministrarse con otro agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, una molécula antiinflamatoria tal como metotrexato o prednisolona.

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

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

- 5 Los compuestos de fórmula general anterior, en donde n representa un número entero igual a 1, X representa -NH u oxígeno, E representa respectivamente -NH<sub>2</sub> o -OH, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son como se han definido anteriormente, puede prepararse mediante un proceso que implica hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (III), con un compuesto de fórmula Y-(CO)-H, en donde Y es como se ha definido anteriormente, o su correspondiente dialquilacetal, por ejemplo, dimetilacetal.

10



(III)

- 15 Cuando R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son hidrógeno y E es -NH<sub>2</sub>, la transformación se efectúa convenientemente en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido *para*-toluenosulfónico, o en presencia de una sal, por ejemplo, cloruro de magnesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno o acetonitrilo, a temperatura elevada.

15

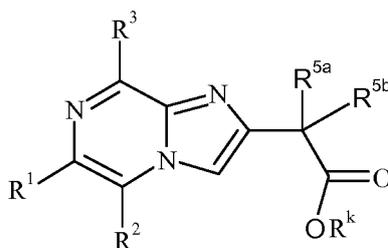
Como alternativa, cuando se usa el dimetilacetal de Y-(CO)-H, la reacción puede realizarse convenientemente en presencia de piridinio-*para*-toluenosulfonato en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, usando microondas de acuerdo con la reacción de Oxa-Pictet-Spengler.

20

El dimetilacetal de Y-(CO)-H puede, por ejemplo, prepararse convenientemente haciendo reaccionar Y-(CO)-H con ortoformiato de trimetilo en presencia de cloruro de amonio en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol.

- 25 Los productos intermedios representados por la fórmula (III), en donde E es -OH, pueden prepararse mediante un proceso que implica la reducción de un producto intermedio representado por la fórmula (IV), en donde R<sup>k</sup> representa un alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son como se han definido anteriormente.

25



(IV)

- 30 La reacción se efectúa convenientemente mediante el tratamiento con un agente reductor adecuado, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF.

30

Los productos intermedios de fórmula (III), en donde E es -NH<sub>2</sub>, se obtienen mediante un proceso que implica una reacción en dos etapas a partir de productos intermedios de fórmula (III), en donde E es -OH.

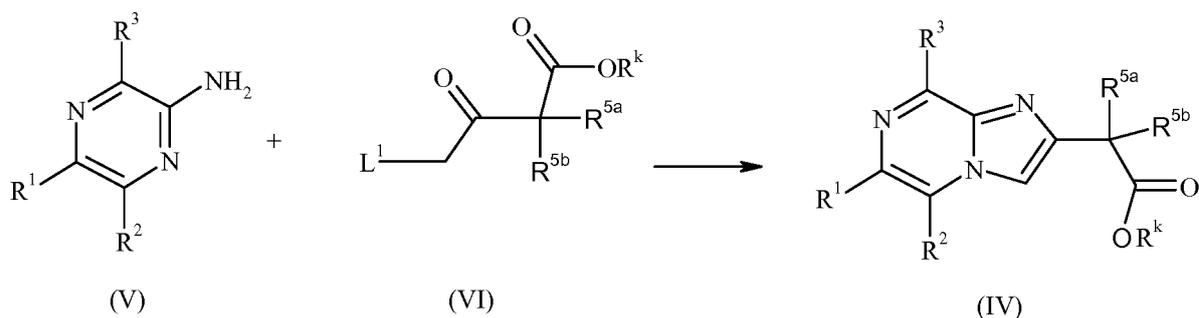
35

La primera etapa se realiza tratando el producto intermedio de fórmula (III), en donde E es -OH, con ftalimida, trifetilfosfina y diisopropilazadicarboxilato en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF. El compuesto obtenido de este modo, se trata adicionalmente con hidrazina en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, a temperatura elevada, para proporcionar el producto intermedio deseado de fórmula (III), en donde E es -NH<sub>2</sub>.

40

Los productos intermedios de fórmula (IV) como se han definido anteriormente pueden prepararse mediante un proceso que implica hacer reaccionar los productos intermedios de fórmula (V), en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente, con los productos intermedios de fórmula (VI), en donde R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>k</sup> son como se han definido anteriormente y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un átomo de halógeno.

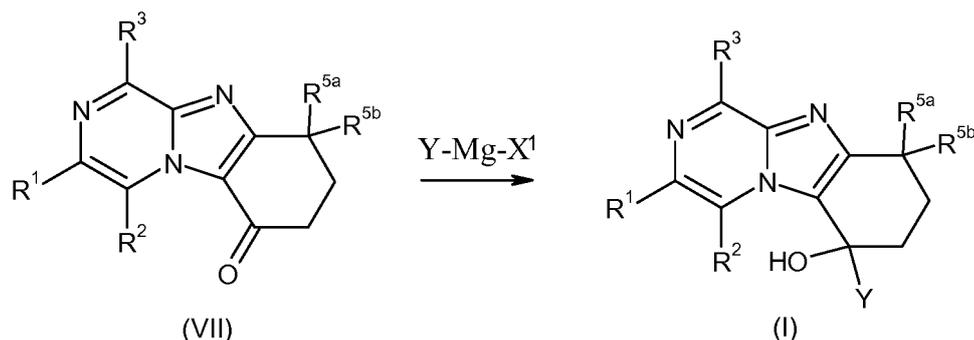
45



La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C<sub>1-4</sub>, tal como etanol, o un éter, tal como 1,4-dioxano o dimetoxietano.

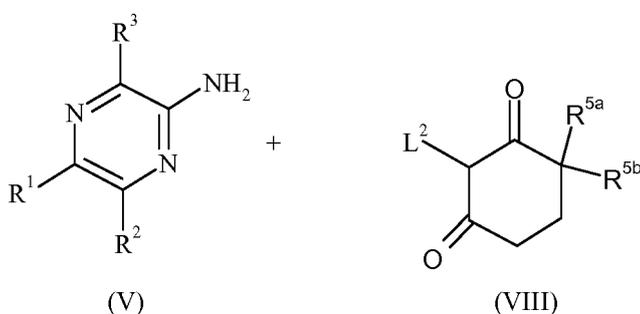
5 Los productos intermedios de fórmula (IV), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, pueden transformarse en el producto intermedio correspondiente, en donde R<sup>1</sup> es un bromo o un cloro, mediante el tratamiento con N-Cloro o N-Bromo succinimida en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo.

10 Los compuestos de fórmula general anterior, en donde n representa un número entero igual a 1, X representa metileno y R<sup>4</sup> representa hidroxilo, puede prepararse mediante un proceso que incluye hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula Y-Mg-X<sup>1</sup>, en donde X<sup>1</sup> es un halógeno, por ejemplo, cloro, aplicando condiciones de Grignard conocidas por el experto en la materia.



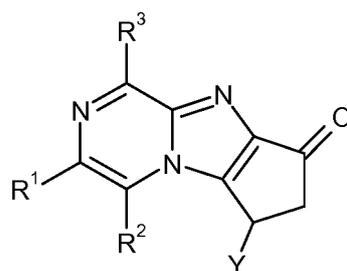
15 Los compuestos de la fórmula general anterior, en donde R<sup>4</sup> representa hidroxilo, pueden transformarse posteriormente en un compuesto de la fórmula general anterior, donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno, mediante desoxigenación de acuerdo con un método análogo al descrito por Barton, D. H. R. *et al.* en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1975), 16: 1574-1585, 20 o cualquier otro método conocido por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante un proceso que incluye hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (V) con un producto intermedio de fórmula (VIII), en donde L<sup>2</sup> es un grupo saliente, por ejemplo, 25 halógeno, preferentemente, bromo.



La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente polar, tal como etanol, a temperatura elevada.

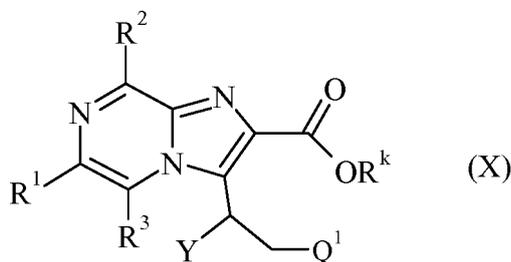
30 Los compuestos de fórmula general anterior, en donde n representa un número entero igual a 0, X representa metileno, R<sup>4</sup> representa hidrógeno, R<sup>5a</sup> representa hidroxilo y R<sup>5b</sup> representa hidrógeno, se puede preparar a partir de productos intermedios de fórmula (IX),



(IX)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Y son como se han definido anteriormente; mediante la reducción del resto carbonilo de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

5 Los productos intermedios de fórmula (IX) pueden prepararse mediante un proceso que incluye la ciclación intramolecular de un producto intermedio de fórmula (X),

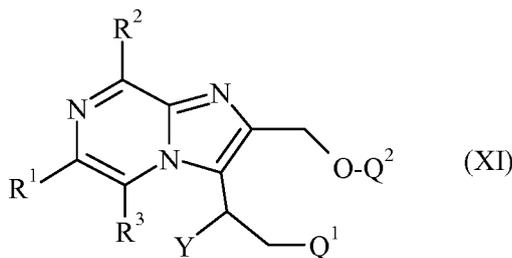


(X)

10 en donde Q<sup>1</sup> es un grupo aceptor de electrones, preferiblemente, un resto éster, R<sup>k</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Y son como se han definido anteriormente.

15 La reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base, en un disolvente adecuado a temperatura elevada.

Los productos intermedios de fórmula (X) pueden prepararse mediante un proceso de múltiples etapas que implica la reacción de un producto intermedio de fórmula (XI),



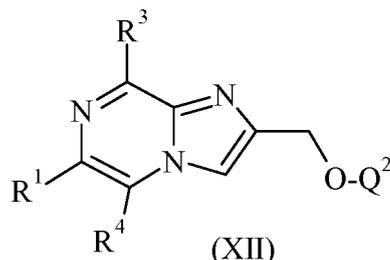
(XI)

20 en donde Q<sup>1</sup> representa -COOH, Q<sup>2</sup> representa a grupo protector y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Y son como se han definido anteriormente.

25 En una primera etapa, el producto intermedio de fórmula (XI) se desprotege y el resto de alcohol resultante se oxida adicionalmente en el resto de ácido carboxílico correspondiente.

30 El producto intermedio resultante de fórmula (XI), en donde Q<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente y -CH<sub>2</sub>-OQ<sup>2</sup> representa -COOH, se esterifica en el producto intermedio correspondiente de fórmula (X) de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

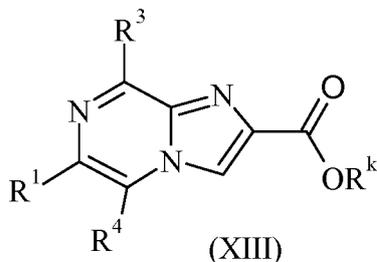
Los productos intermedios de fórmula (XI), como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con un proceso que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII),



5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Q<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente; con un producto intermedio de fórmula Y-CO-H, en presencia de ácido de Meldrum, de acuerdo con un método análogo al descrito en la solicitud de patente internacional WO 2009/156091 o por M. Kerr *et al.* en *J. Org. Chem* 2013, 78, 10534.

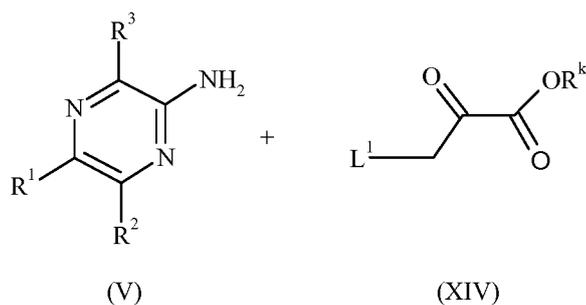
10 La reacción se realiza conveniente en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, triflato de escandio, o en presencia de un organocatalizador, por ejemplo, prolina y sulfato de magnesio, a temperatura elevada, por ejemplo, 80 °C.

10 El producto intermedio de fórmula (XII) puede prepararse mediante un proceso que comprende la reducción del producto intermedio de fórmula (XIII),



15 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>k</sup> son como se han definido anteriormente, seguida de una protección adecuada del alcohol resultante, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

20 El producto intermedio de fórmula (XIII) puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (V) con un producto intermedio de fórmula (XIV),



25 en donde L<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>k</sup> son como se han definido anteriormente.

25 La reacción se efectúa convenientemente de acuerdo con un método análogo al descrito para la reacción del producto intermedio de fórmula (V) con el producto intermedio de fórmula (VI).

30 Se entenderá que las siguientes referencias al compuesto de la fórmula general descrita anteriormente incluyen todas las posibles subclases y subgrupos mencionados anteriormente.

35 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo carbonilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno usando, por ejemplo, litio-tri-*sec*-butil-borohidruro o borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF.

Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo carbonilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse

en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> es un trifluorometilo y R<sup>5b</sup> es un hidroxilo, mediante el tratamiento con trifluorometilsilano a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetoxietano.

5 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo carbonilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> es un (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilariloxi-trifluorometilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, mediante el tratamiento con (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilfenol, en presencia de diisopropil-1,2-diazenedicarboxilato, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF.

10 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo carbonilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un -C=N-OH, mediante el tratamiento, por ejemplo, con cloruro de hidroxilamina, en presencia de piridina, en presencia de un disolvente adecuado, tal como etanol.

15 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo hidroxilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son hidrógeno, por ejemplo, mediante el tratamiento con yodotrimetilsilano en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo.

20 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo hidroxilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, puede transformarse en una reacción de dos etapas en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> es -NH<sub>2</sub> y R<sup>5b</sup> es hidrógeno, por ejemplo, mediante (i) tratamiento con difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Esta reacción se realiza convenientemente a 0 °C en THF; (ii) aza-reacción de Wittig posterior usando PPh<sub>3</sub> en un disolvente adecuado, por ejemplo, una mezcla de agua y tolueno.

25 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo hidroxilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> es -F y R<sup>5b</sup> es hidrógeno, mediante el tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF.

30 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo hidroxilo, en particular, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R<sup>5a</sup> es un alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, metilo, y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno mediante el tratamiento, por ejemplo, con un bromuro de alquilmagnesio en un disolvente adecuado, por ejemplo, éter dietílico.

35 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>5a</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>5a</sup> es un alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, metoxi, y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, hidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, en presencia de un agente de alquilación adecuado, tal como un haluro de alquilo, por ejemplo, yoduro de metilo.

40 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse mediante el tratamiento con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico u óxido de plata.

45 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente mediante el tratamiento con trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST).

50 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con diflúor correspondiente mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo, dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

55 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un grupo hidroxilo, en particular, un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>5a</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>5b</sup> es un hidrógeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente de la fórmula general que contiene un grupo (aminocarbonil)metoxi mediante un procedimiento de dos etapas que comprende (i) tratamiento con bromoacetonitrilo en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF a baja temperatura, en presencia de hidruro de sodio y (ii) tratamiento del compuesto que contiene nitrilo obtenido de ese modo con una solución de ácido bromhidrato en ácido acético.

60 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto N-H puede alquilarse mediante el tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, normalmente, a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto de la fórmula general que contiene un resto N-H puede

alquilarse mediante el tratamiento con el tosilato de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidruro sódico, o una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

5 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto N-H puede metilarse mediante el tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico.

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

15 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto N-H puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde el átomo de nitrógeno está sustituido con alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, mediante el tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C<sub>1-6</sub> apropiado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, normalmente, a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

20 Un compuesto de la fórmula general anterior sustituido con amino (-NH<sub>2</sub>) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilsulfonil-amino o bis[alquilsulfonil (C<sub>1-6</sub>)]amino, por ejemplo, bis(metilsulfonil)amino, mediante el tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, tal como cloruro de metanosulfonilo. Igualmente, un compuesto de fórmula (I) sustituido con hidroxilo (-OH) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, mediante el tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, tal como cloruro de metanosulfonilo.

30 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- mediante el tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. De manera análoga, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)<sub>2</sub>- mediante el tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)<sub>2</sub>- mediante tratamiento con Oxona® (peroximonosulfato potásico).

35 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un átomo de nitrógeno aromático puede convertirse en el derivado de *N*-óxido correspondiente mediante el tratamiento con ácido 3-cloroperoxi-benzoico.

40 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un carbonilo puede convertirse en el alcohol correspondiente mediante el tratamiento con un borohidruro adecuado, por ejemplo, litio-tri-sec-butil-borohidruro o borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF.

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

50 Un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>1</sup> representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con el ácido aril- o heteroaril-borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo, pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), complejo de bis[3-(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, o fosfato potásico. Esta reacción puede realizarse convenientemente en 1,4-dioxano con o sin el uso de tecnología de microondas. Como alternativa, la reacción anterior puede efectuarse en presencia de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo y dicitohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano, en un disolvente polar, por ejemplo, *n*-butanol, a alta temperatura.

60 Un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>1</sup> representa un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o resto heterocicloalqueno mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(glicolato de neopentilo)diboro; y (ii) reacción del compuesto obtenido de este modo con un arilo sustituido con halo o tosiloxilo apropiadamente funcionalizado, derivado de heteroarilo o heterocicloalqueno. La etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de catalizador metálico de transición tal como [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de

transición, tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico.

5 Un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>1</sup> representa un resto alquínico C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, mediante el tratamiento con un derivado de alquino adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxibut-3-ina. La reacción se completa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), normalmente en presencia de yoduro de cobre (I) y una base, por ejemplo, una base  
10 orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>1</sup> representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con el derivado de imidazol adecuadamente sustituido, normalmente, en presencia de acetato de cobre  
15 (II) y una base orgánica tal como N,N,N',N'-tetrametiletilediamina (TMEDA).

Un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>1</sup> representa halógeno, por ejemplo, bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>1</sup> representa 2-(metoxicarbonil)-etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alquénico  
20 obtenido de este modo, normalmente, mediante el tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbón, en una atmósfera de gas de hidrógeno. La Etapa (i) se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, acetato de paladio (II) or bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), y un reactivo tal como tri(*orto*-tolil)fosfina.

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

Un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>1</sup> representa 6-metoxipiridin-3-ilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde R<sup>1</sup> representa 2-oxo-(1H)-piridinilo mediante el tratamiento con clorhidrato de piridina; o por calentamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Utilizando una metodología similar, un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>1</sup> representa 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo, puede convertirse en el  
35 compuesto correspondiente, en donde R<sup>1</sup> representa 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto de la fórmula general, en donde R<sup>1</sup> representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.

Un compuesto de la fórmula general anterior, en donde R<sup>1</sup> representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R<sup>1</sup> representa 2-oxopiperidin-5-ilo mediante hidrogenación catalítica, normalmente, mediante el tratamiento con gas hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación,  
40 tal como óxido de platino (IV).

Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto éster, por ejemplo, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO<sub>2</sub>H) mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.  
45

Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto N-(*tert*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto N-H mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético.  
50

Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto éster, por ejemplo, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>2-6</sub>, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, como alternativa, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO<sub>2</sub>H) mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino seleccionado entre hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; o una base orgánica, tal como metóxido sódico o etóxido sódico.  
55

Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto carboxi (-CO<sub>2</sub>H) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida mediante el tratamiento con la amina adecuada en presencia de un agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida.  
60

Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH<sub>3</sub>)(OH)- mediante el tratamiento con bromuro de metilmagnesio. Igualmente, un compuesto de la fórmula general que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CF<sub>3</sub>)(OH)- mediante el tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto de la fórmula general que contiene un resto carbonilo  
65

(C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto  $-(\text{CH}_2\text{NO}_2)(\text{OH})-$  mediante el tratamiento con nitrometano.

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

10 Un compuesto de la fórmula general, en donde  $\text{R}^1$  representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general, en donde  $\text{R}^1$  representa halógeno, por ejemplo, bromo, con el compuesto apropiado de fórmula  $\text{R}^1\text{-H}$  [por ejemplo, 1-(piridin-3-il)piperazina or morfolina]. La reacción se efectúa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, 15 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (XPhos) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) o Xantphos y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como *tert*-butóxido de sodio o fluoruro de cesio. Como alternativa, la reacción puede efectuarse usando diacetato de paladio, en presencia de un reactivo tal como [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

20 Un compuesto de la fórmula general anterior que contiene un resto oxo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto etoxicarbonilmetilideno mediante el tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico.

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

30 Donde 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 por métodos convencionales, tales como HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes adecuado.

35 Donde los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, donde se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), este puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por lo tanto, por ejemplo, los derivados diastereoméricos, por ejemplo, sales, se pueden producir por 40 reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo, un racemato, y un compuesto quiral adecuado, por ejemplo, una base quiral. Después, los diastereómeros pueden separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo, por cristalización, y el enantiómero recuperarse, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Por otro lado, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quiral 45 adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular puede obtenerse realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, por ejemplo, una hidrólisis de éster usando una esterasa, y después purificando únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster sin reaccionar. cromatografía, también pueden usarse recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero 50 geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos el "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, 55 Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

60 Los compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan de forma potente la actividad del  $\text{TNF}\alpha$  en una estirpe celular indicadora procedente de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L. Se trata de una estirpe celular estable transfectada en HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de  $\text{IFN}\beta$  fusionado a cinco sitios de unión de  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ . La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración por  $\text{TNF}\alpha$ . Cuando se ensayan en el bioensayo de HEK-293, al que se también hace referencia en el presente documento como ensayo de genes 65 indicadores, los compuestos de la presente invención muestran un valor de  $\text{Cl}_{50}$  de 50  $\mu\text{M}$  o menos, en general, de 20  $\mu\text{M}$  o menos, habitualmente, de 5  $\mu\text{M}$  o menos, normalmente, de 1  $\mu\text{M}$  o menos, convenientemente, de 500 nM o

menos, idealmente de 100 nM o menos y, preferentemente, de 25 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de  $CI_{50}$  *menor* indica un compuesto *más activo*).

5 Determinados compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma potente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF $\alpha$  cuando se analizan en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se analizan en dicho ensayo, los compuestos de la presente invención muestran un valor de  $CI_{50}$  de 50  $\mu$ M o menos, en general, de 20  $\mu$ M o menos, habitualmente, de 5  $\mu$ M o menos, normalmente, de 1  $\mu$ M o menos, convenientemente, de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y, preferentemente, de 25 nM o menos (como se ha indicado anteriormente, el experto en la materia apreciará que una cifra de  $CI_{50}$  *menor* indica un compuesto *más activo*).

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuesto de acuerdo con la invención.

15 Los compuestos de los Ejemplos se han probado en uno o ambos ensayos descritos a continuación.

### **Ensayo de polarización de fluorescencia**

#### *Preparación del compuesto (A)*

20 El 1-(2,5-Dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-bencimidazol - 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 por un procedimiento análogo al mismo.

#### *Preparación de conjugado de fluorescencia*

25 El *Compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). El éster de 5(-6)succinimilo carboxi-fluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmol) (número de catálogo de Invitrogen: C1311) se disolvió en DMSO (1 ml) para dar una solución de color amarillo brillante. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, la mezcla se tornó de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después de mezclar, se retiró una parte alícuota de 20  $\mu$ l y se diluyó en una mezcla 80:20 de AcOH:H<sub>2</sub>O para análisis LC-MS en el sistema 1200RR-6140 LC-MS. El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con una masa (M+H)<sup>+</sup> = 860,8 uma, correspondiente a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5 y 6 sustituidos. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tuvo una masa de (M+H)<sup>+</sup> = 502,8 uma, correspondiente al *Compuesto (A)*. No se observó ningún pico para el éster de succinimilo 5 (-6) carboxifluoresceína sin reaccionar. Las áreas de los picos fueron 22,0 %, 39,6 % y 31,4 % para las tres señales, lo que indica una conversión del 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto de tiempo. Se extrajeron alícuotas de 20  $\mu$ l adicionales después de varias horas y, luego, después de agitar durante la noche, se diluyeron como antes y se sometieron a análisis LC-MS. El porcentaje de conversión se determinó como 79,8 % y 88,6 % respectivamente en estos puntos temporales. La mezcla se purificó en un sistema de HPLC preparativa dirigida por UV. Las fracciones purificadas reunidas se liofilizaron para eliminar el exceso de disolvente. Después de la liofilización, se recuperó un sólido naranja (23,3 mg), equivalente a 0,027 mmol de conjugado de fluorescencia, correspondiente a un rendimiento global del 53 % para la reacción y la purificación por HPLC preparativa.

#### *Inhibición de la unión de conjugados de fluorescencia a TNF $\alpha$*

45 Los compuestos se probaron a 10 concentraciones a partir de 25  $\mu$ M en una concentración final de ensayo de DMSO al 5 %, por preincubación con TNF $\alpha$  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 $\alpha$  y el conjugado de fluorescencia fueron 10 nM y 10 nM, respectivamente, en un volumen de ensayo total de 25  $\mu$ l. Las placas se leyeron en un lector de placas capaz de detectar polarización de fluorescencia (por ejemplo, un lector de placas Analyst HT; o un lector de placas Envision). Se calculó un valor de  $CI_{50}$  utilizando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

50 Cuando se prueba en el ensayo de polarización de fluorescencia, se descubrió que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de  $CI_{50}$  de 50  $\mu$ M o mejores.

### **Ensayo de gen indicador**

#### *Inhibición de la activación de NF- $\kappa$ B inducida por TNF $\alpha$*

60 La estimulación de células HEK-293 por TNF $\alpha$  conduce a la activación de la ruta de NF- $\kappa$ B. La estirpe celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF $\alpha$  se obtuvo de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una estirpe celular estable transfectada en HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN $\beta$  fusionado a cinco sitios de unión de NF- $\kappa$ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la dosis por TNF $\alpha$ , con una  $CE_{50}$  de 0,5 ng/ml para TNF $\alpha$  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 $\alpha$  durante 60 minutos antes de la adición a una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubó durante 18 horas. La concentración final de TNF $\alpha$  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, medios 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 CI<sub>50</sub> calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

10 Cuando se prueba en el ensayo de gen indicador, se descubrió que determinados compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de CI<sub>50</sub> de 50  $\mu$ M o mejores.

## Ejemplos

### Nomenclatura

15

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

### Abreviaturas

DCM:	Diclorometano	EtOAc:	Acetato de etilo
DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	MeOH:	Metanol
DMSO:	Dimetilsulfóxido	SiO <sub>2</sub> :	Sílice
Ft <sub>2</sub> O:	Éter dietílico	h:	Hora
THF:	Tetrahidrofurano	AcOH:	Ácido acético
t.a.:	Temperatura ambiente	TA:	tiempo de retención
a.:	Ancho	MeCN:	Acetonitrilo
M:	Masa	EtOH:	Etanol
Salmuera:	Solución acuosa saturada de cloruro sódico		
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento		
LCMS ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> ):	Cromatografía líquida Espectrometría de masas		
ES+ ( <i>Electrospray Positive Ionisation</i> ):	Ionización positiva con electronebulización		
TEA:	Trietilamina		
DIPEA:	<i>N, N-di-iso-propiletilamina</i>		
DIAD:	( <i>E</i> )-1,2-Diazenodicarboxilato de diisopropilo		
CDI:	Carbonil-diimidazol		
DIBAL-H:	Hidruro de diisobutilaluminio		
sa.:	singlete ancho		
Boc <sub>2</sub> O:	Dicarbonato de di- <i>terc</i> butilo		
DME	dimetoxietano		
TLC ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )	cromatografía de capa fina		
sat.	Saturada		
Hex	hexano		
ac.	acuoso		

20 La solución de amoníaco metanólico se prepara mezclando 100 ml de una solución ac. de 37 % p/p de NH<sub>4</sub>OH en 900 ml de MeOH.

### Condiciones analíticas

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

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire o a la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes secados y materiales de vidrio.

30 Todos los datos de LCMS de los compuestos se determinaron usando el siguiente método.

#### *Método 1:*

35 Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, columna de 1,7  $\mu$ m  
 Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM + amoníaco al 0,1 %  
 Fase móvil B: MeCN al 95 % + H<sub>2</sub>O al 5 % + amoníaco al 0,1 %  
 Programa de gradiente (Caudal 1,0 ml/min, Temperatura de columna 40 °C):

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

**Método 2(M2):**

- 5 Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, columna de 1,7 µm  
 Fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,05 %  
 Fase móvil B: MeCN + ácido fórmico al 0,035 %  
 Programa de gradiente (Caudal 0,9 ml/min, Temperatura de columna 55 °C):

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95	5
2,00	5	95
2,60	5	95
2,70	95	5
3,00	95	5

10

**Método 3**

Columna: Waters XSelect (C18, 30 x 2,1 mm, 3,5 µm)

Flujo: 1 ml/min Temp. de columna: 35 °C

- 15 Eluyente A: Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

Eluyente B: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Gradiente lineal: t = 0 min 5 % de A, t = 1,6 min 98 % de A, t = 3 min 98 % de A

Detección: DAD (220-320 nm)

Detección: PDA (200-400 nm)

- 20 Detección: Intervalo de masas del MSD (*Mass Selective Detector*, detector selectivo de masas) (ESI pos/neg): 100-800

Será evidente para un experto en la materia que pueden obtenerse tiempos de retención diferentes (Tr) para los datos de LCMS si se usan condiciones analíticas diferentes.

25

**PRODUCTO INTERMEDIO 1****2-(6-Bromoimidazof[1,2-a]pirazin-2-il)acetato de etilo**

- 30 A una solución de 5-bromo-2-amino-pirazina (2,59 g, 14,89 mmol) en EtOH (100 ml), se añadió 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (2,62 g, 15,93 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió hasta t.a., y se añadió agua (200 ml), la mezcla se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo (0,65 g, 15 %). LCMS (ES+) 284,0/286,0 (M+H)<sup>+</sup>.

35

**PRODUCTO INTERMEDIO 2****2-(6-Bromoimidazof[1,2-a]pirazin-2-il)etanol**

- 40 A una solución del *Producto intermedio 1* (1,0 g, 3,52 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C, se añadió DIBAL-H (9,00 ml, 9,00 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 4 h de -78 °C hasta -40 °C. La reacción se trató con exceso de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>•10H<sub>2</sub>O y se diluyó con DCM (200 ml) y iPrOH (100 ml). El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el *compuesto del título* en forma de un aceite de color pardo (0,68 g, 80 %). LCMS (ES+) 242,0/244,0 (M+H)<sup>+</sup>.

45

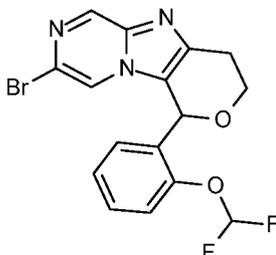
**PRODUCTO INTERMEDIO 3****1-(Difluorometoxi)-2-(dimetoximetil)benceno**

- 50 A una solución de 2-(difluorometoxi)benzaldehído (5,51 g, 29,05 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió ortoformiato de trimetilo (4,13 ml, 37,76 mmol) y LiBF<sub>4</sub> (0,08 g, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se trató con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se

concentró al vacío, proporcionando el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo (6,30 g, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (dd, *J* 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 6,40 (t, *J* 7,4, 6 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,32 (s, 6H).

## 5 PRODUCTO INTERMEDIO 4

1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-8-bromo-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina



10 A una solución de *Producto intermedio 2* (0,19 g, 0,78 mmol) en MeCN (3 ml), se añadieron ácido *para*-toluenosulfónico (0,01 g, 0,78 mmol) y *Producto intermedio 3* (0,17 g, 0,78 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml).  
 15 Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-3 %/DCM (10 % de NH<sub>4</sub>OH)), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo (0,06 g, 19 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (s, 1 H), 7,42 (m, 1H), 7,27 (m, 2 H), 7,16 (t, *J* 7,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*<sub>1</sub> 75,3 Hz, *J*<sub>2</sub> 72,2 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1H), 4,20 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,03 (m, 1H). LCMS (ES+) 396,0/398,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## PRODUCTO INTERMEDIO 5

6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo

25 Se disolvió 2-amino-5-bromopirazina (100 g, 575 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 l), y se añadió etilbromopiruvato (155 g, 636 mmol, 100 ml) a la solución agitada por medios mecánicos. Se calentó la mezcla hasta 95 °C y se agitó durante una noche. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añadió trietilamina (69,8 g, 690 mmol, 96 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla sobre kieselguhr se enjuagó con DCM/EtOH (9:1). Se concentró el filtrado y se evaporó junto con Et<sub>2</sub>O. El residuo resultante se trituró con agua y se  
 30 filtró, se enjuagaron los sólidos con agua y Et<sub>2</sub>O, dando el sólido bruto, que se purificó mediante filtración a través de un tapón largo de sílice (~1 kg). Se eluyó con DCM/EtOH 95:5, dando después de la evaporación de los disolventes el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (80 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 - 9,03 (m, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 4,35 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).  
 LCMS Método 3 Tr 1,61 minutos, *m/z* 270, 272 (M+H)<sup>+</sup>.

35

## PRODUCTO INTERMEDIO 6

(6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol

40 Una suspensión agitada por medios mecánicos del *Producto intermedio 5* (98,4 g, 364 mmol)

En THF anhidro (1800 ml) se enfrió hasta -70/-74 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIBAL-H 1 M en hexanos (800 mmol, 800 ml) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno durante un período de ~2 horas. No se permitió que la temperatura de reacción superara los -70 °C durante la adición de DIBAL-H. Una vez completada la adición de DIBAL-H, la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -70 °C durante aproximadamente 30 minutos, y después de ese tiempo, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante un período de varias horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de decahidrato de sulfato de sodio (392 g, 1218 mmol), mientras se enfriaba con hielo/agua. La mezcla se agitó lentamente durante la noche manteniendo la temperatura <25 °C. La mezcla se filtró sobre un gran embudo sinterizado de vidrio y el residuo se lavó repetidamente con DCM/MeOH 1:1, y los filtrados combinados se concentraron al vacío y se evaporaron junto con tolueno, proporcionando 78,2 g de un sólido de color arena.

50

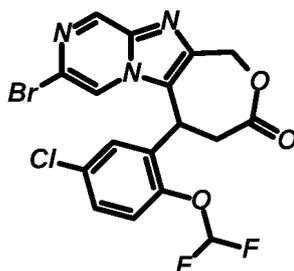
El sólido se trituró con diisopropiléter, produciendo un sólido que se aisló por filtración y se lavó con diisopropiléter frío. Los filtrados se concentraron al vacío y el residuo se trituró con nuevamente diisopropiléter, produciendo un lote adicional de sólido. Los sólidos combinados proporcionaron el *compuesto del título* en forma de un polvo beige (66,8 g).  
 55 LCMS Método 3 Tr 0,43 minutos, *m/z* 228, 230 (M+H)<sup>+</sup>.

**PRODUCTO INTERMEDIO 7**5-Cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído

- 5 A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (200 g, 1277 mmol) en 1,4-dioxano (800 ml), se añadió una solución de hidróxido sódico (307 g, 7664 mmol) en agua (800 ml) y ditionita de sodio (22,24 g, 128 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 65 °C y se purgó clorodifluorometano (133 g, 1533 mmol) a través de la mezcla de reacción bajo agitación mecánica vigorosa durante ~ 30-40 minutos. Cuando se completó la reacción (según lo determinado por la cantidad de clorodifluorometano usada), se enfrió inmediatamente con hielo/agua hasta la temperatura ambiente. Se separaron las capas acuosa y orgánica, y la capa acuosa se extrajo 3 veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo el *compuesto del título* como un aceite naranja (136 g).

**PRODUCTO INTERMEDIO 8**

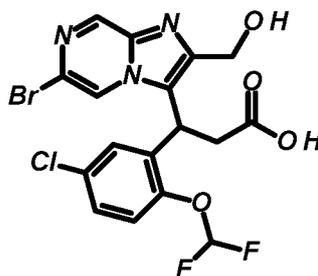
15

3-Bromo-6-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6,10-dihidrooxepino20 [3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona

- Una solución del *Producto intermedio 6* (66,5 g, 292 mmol), *Producto intermedio 7* (113 g, 437 mmol), ácido de Meldrums (63 g, 431 mmol, 1,5 equiv.) y ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (1,68 g, 14,58 mmol) en acetonitrilo anhidro (1000 ml) se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 4 días en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc. La mezcla se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y el residuo se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido oleoso oscuro y se usó como tal en la siguiente etapa.

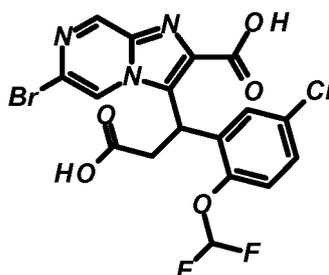
25 LCMS Método 3 Tr 2,06 minutos, *m/z* 460 (M+H)<sup>+</sup>.

30

**PRODUCTO INTERMEDIO 9**35 Ácido 3-[6-bromo-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-3-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]propanoico

- Se agitó el *Producto intermedio 8* (225 g, 338 mmol) en solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2000 ml) durante 60 minutos hasta que se disolvió todo el material. La solución se decantó y se acidificó a pH = 6 con HCl acuoso concentrado (434 g, 4400 mmol, 361 ml, 37 %). La solución se neutralizó añadiendo NaHCO<sub>3</sub> sólido (hasta que cesó la evolución de gas) y se extrajo dos veces con EtOAc (1 l). La capa acuosa se acidificó nuevamente a pH = 6 y se extrajo adicionalmente con 2 x 1000 ml de EtOAc, se secaron las capas orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, se evaporaron conjuntamente con DCM, dando el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo/marrón (169 g). El sólido se trituró con diisopropiléter, dando el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (125 g, 77 %).

45 LCMS Método 3 Tr 1,99 minutos, *m/z* 478 (M+H)<sup>+</sup>**PRODUCTO INTERMEDIO 10**



Ácido 6-bromo-3-[1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-3-oxopropil]imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico

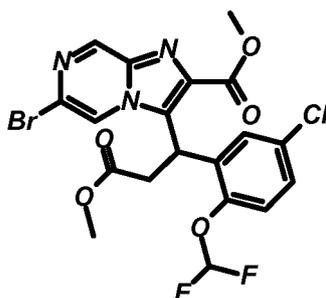
- 5 Se suspendió el *Producto intermedio 9* (125 g, 262 mmol) en acetonitrilo (1 l) y agua (9,45 g, 524 mmol, 9,45 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición de ácido peryódico (239 g, 1049 mmol) y trióxido de cromo (0,524 g, 5,24 mmol) en 1 porción. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 minutos y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 2,5 horas, la mezcla se filtró sobre un tapón de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (1 l) y Et<sub>2</sub>O (750 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (750 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando 124 g de un sólido marrón.

El sólido se trituró con EtOAc, dando el *compuesto del título* como un sólido blanco (72 g).

LCMS Método 3 Tr 1,90 minutos, *m/z* 492 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**PRODUCTO INTERMEDIO 11**



- 20 6-Bromo-3-[1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metilo

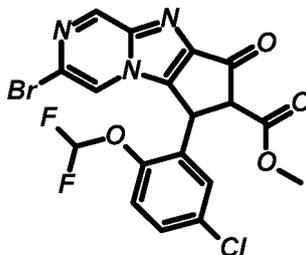
Se añadió yodometano (41,7 g, 293 mmol, 18,35 ml) a una mezcla agitada de *Producto intermedio 10* (72 g, 147 mmol) y carbonato potásico (60,8 g, 440 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml). Después de 2,5 horas, se añadieron más carbonato potásico (15,21 g, 110 mmol) y yodometano (10,41 g, 73,4 mmol, 4,59 ml). La mezcla de reacción se vertió en agua (2,5 l) y se formó una suspensión blanca. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. La torta del filtro se enjuagó con agua y se secó, dando el *compuesto del título* (70,6 g) en forma de un sólido blanco.

25

LCMS Método 3 Tr 2,10 minutos, *m/z* 520 (M+H)<sup>+</sup>

**PRODUCTO INTERMEDIO 12**

30



3-Bromo-6-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7-carboxilato de metilo

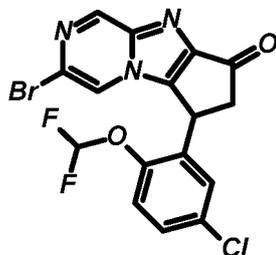
35

Se suspendió el *Producto intermedio 11* (17 g, 32,8 mmol) en tolueno (250 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (7,87 g, 82 mmol) en 1 porción. La mezcla se tornó a un color verde oscuro, y la agitación continuó a 0 °C. Después de 90 minutos, se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (400 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando un sólido bruto. El sólido se trituró con una mezcla 1:1 de  $\text{Et}_2\text{O}$  e  $i\text{Pr}_2\text{O}$ , dando un sólido rojo. Se puede aislar material adicional de las aguas madres mediante cromatografía en columna sobre sílice ( $\text{EtOAc}$  al 40 % en heptano), proporcionando el *compuesto del título* en forma de un sólido rojo/marrón (5,5 g).

5 LCMS Método 3 Tr 2,06 minutos,  $m/z$  488 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### PRODUCTO INTERMEDIO 13



10

3-Bromo-6-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6,7-dihidro-8H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona

Se disolvió el *Producto intermedio 12* (1 g, 2,06 mmol) en DMSO (20 ml) seguido de la adición de cloruro sódico (0,132 g, 2,26 mmol) y agua (0,06 ml). La mezcla se agitó a 100 °C hasta que la LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (400 ml). La mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (x3) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se eliminaron las sustancias volátiles al vacío, dando el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino.

15

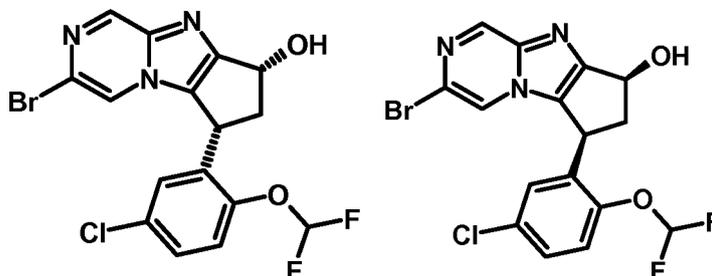
LCMS Método 3 Tr 2,02 minutos,  $m/z$  428 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

20

### PRODUCTOS INTERMEDIOS 14 Y 15

(6R,8R)-2-bromo-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol and (6S,8S)-2-bromo-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol

25



Se disolvió el *Producto intermedio 13* (410 mg, 0,96 mmol) en THF (15 ml) en una atmósfera de argón. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió L-Selectride gota a gota (956  $\mu\text{l}$ , 1 M en THF) con agitación. Después de 30 minutos, se añadió más L-Selectride (23  $\mu\text{l}$ ). 2,5 h más tarde, se añadió metanol (2,5 ml) seguido de solución de hidróxido de sodio 1 N (2,5 ml). Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (24 g de  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{EtOH}$  100/0 a 90/10 en 65 min), produciendo los *compuestos del título* en forma de una mezcla racémica (209 mg, 51 %).

30

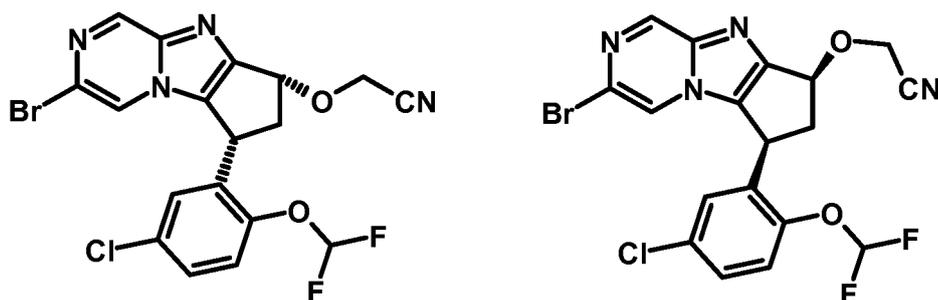
35

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,93 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,72 (d, 1 H), 5,14 (ddd, 1 H), 4,75 (dd, 1 H), 3,38-3,49 (m, 1 H), 2,10 (dt, 1 H). LCMS-M2 (ES<sup>+</sup>) 1,68 min, 430,0/432,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

40

### PRODUCTOS INTERMEDIOS 16 Y 17

2-[[[(6R,8R)-2-bromo-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetoniitrilo y 2-[[[(6S,8S)-2-bromo-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetoniitrilo

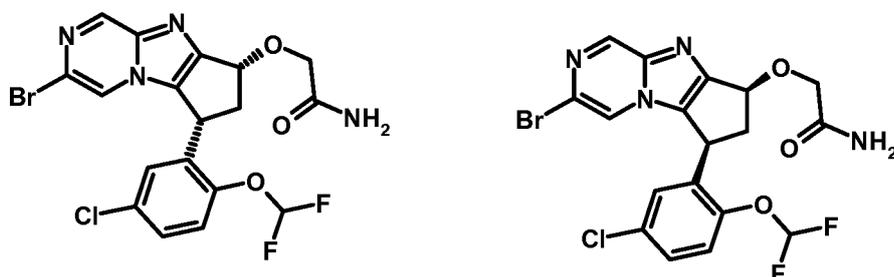


A una solución de los *Productos intermedios* 14 y 15 (105 mg, 240  $\mu$ mol) en THF (5 ml), se añadió hidruro sódico (22 mg, 60 %) con agitación a 0 °C. Después de 1 h, se añadió bromoacetnitrilo (70  $\mu$ l, 980  $\mu$ mol) gota a gota. Se retiró el baño de hielo y se mantuvo la mezcla de reacción durante la noche. Para completar la reacción, se enfrió la mezcla nuevamente hasta 0 °C y se trató con hidruro de sodio adicional (22 mg, 60 %). Luego se retiró el baño de hielo y, después de 2 h, se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (4 g de SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOH de 100/0 a 90/10 en 65 min) y el producto aislado se liofilizó en agua/MeCN, produciendo los *compuestos del título* en forma de una mezcla racémica (71 mg, 62 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,01 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 5,75 (s, 1H), 5,15 (dd, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 4,63-4,75 (m, 2 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 2,26 (dt, 1 H). LCMS-M2 (ES+) 1,83 min, 469,0/471,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 **PRODUCTOS INTERMEDIOS 18 Y 19**

2-[[[(6R,8R)-2-bromo-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetamida and 2-[[[(6S,8S)-2-bromo-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetamida

20

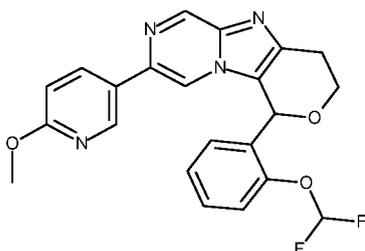


A una solución de los *Productos intermedios* 16 y 17 (81 mg, 170  $\mu$ mol), se añadió una solución de HBr en ácido acético (1,5 ml, peso = 45 %) con agitación. Después de 1h, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio para neutralizar la mezcla de reacción. Después de la extracción con DCM, los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (4 g de SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOH 100/0 a 90/10 en 65 min), produciendo los *compuestos del título* en forma de una mezcla racémica (46 mg, 55 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,98 (d, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,27 (s a, 1 H), 7,09 (s a, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,05 (dd, 1 H), 4,79 (dd, 1 H), 4,09-4,18 (m, 2 H), 3,42-3,53 (m, 1 H), 2,34 (dt, 1 H). LCMS-M2 (ES+) 1,65 min, 487,0/489,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **EJEMPLO 1**

35 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina

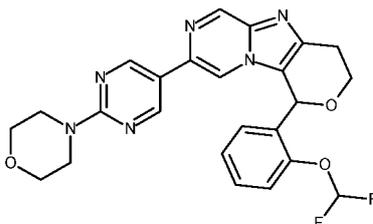


A una solución del *Producto intermedio* 4 (0,22 g, 0,63 mmol), en 1,4-dioxano/agua (4,5/0,5 ml), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,27 g,

1,25 mmol), Se añadieron ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico (0,14 g, 0,94 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,0057 g, 0,0063 mmol, 0,01 eq.), y la reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml), se lavaron las capas orgánicas con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-3 %/DCM (NH<sub>4</sub>OH 10 %)), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido naranja (75 mg, 28 %). LCMS (ES+) Tr 1,45 min, 425,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 2

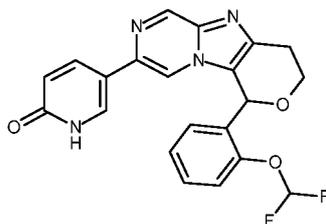
10 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-8-[2-(morfolin-4-il)primidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina



El compuesto del título se preparó a partir del *Producto intermedio 4* y ácido 2-morfolinopirimidin-5-il-borónico siguiendo un método análogo al descrito para el *Ejemplo 1*. LCMS (ES+) Tr 1,41 min, 481,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 3

20 5-[1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]piridin-2(1H)-ona



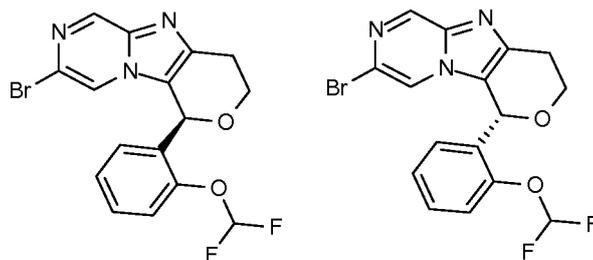
A una solución del *Ejemplo 1* (0,07 g, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió HBr (0,15 ml, 0,6 mmol, sol. ac. al 48 %). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 125 °C durante 0,3 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,03 (d, 1 H, J 0,6 Hz), 7,94 (dd, J 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,22 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 6,39 (d, J 0,5 Hz, 1H), 4,29 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,08 (m, 1H).

LCMS (ES+) Tr 1,21 min, 411,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLOS 4 y 5

35 *Enantiómero 1*: (1S o R)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina; *enantiómero 2*: (1R o S)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina



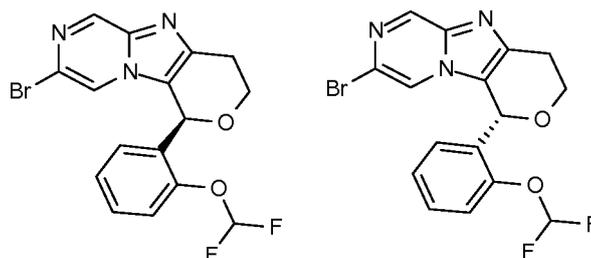
40 Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación de 60 mg del *Producto intermedio 4* en condiciones de SFC (*Supercritical Fluid Chromatography*) en WhelKO-01 (R,R) (50 x 27 mm'mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO<sub>2</sub> + i-PrOH al 20 %, inyección de 5 ml de solución a una concentración de 20 g/l).

Se recogió el primer enantiómero eluyente (Tr de 7,31 min) y las fracciones se evaporaron, produciendo (*enantiómero 1*) ((1S o R)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (16 mg, 27 %, *Ejemplo 4*). LCMS (ES+) Tr 1,40 min, 396,0/398,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Se recogió el segundo enantiómero eluyente (Tr de 8,99 min) y las fracciones se evaporaron, produciendo (*enantiómero 2*) ((1R o S)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (13 mg, 22 %, *Ejemplo 5*). LCMS (ES+) Tr 1,40 min, 396,0/398,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLOS 6 y 7

10 *Enantiómero 1*: (1S o R)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina; *enantiómero 2*: (1R o S)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina



15 Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación de 60 mg del *Producto intermedio 4* en condiciones de SFC en WhelkO-01 (R,R) (50 x 227 mm\*mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO<sub>2</sub> + i-PrOH al 20 %, inyección de 5 ml de solución a una concentración de 20 g/l).

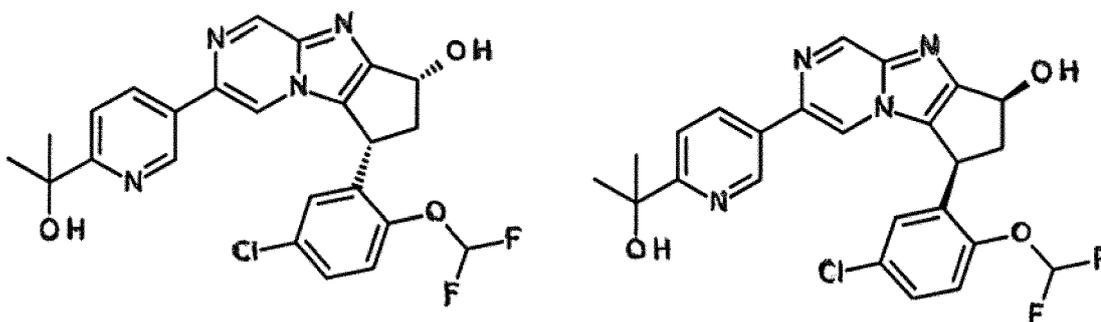
20 Se recogió el primer enantiómero eluyente (Tr de 7,31 min) y las fracciones se evaporaron, produciendo (*enantiómero 1*) ((1S o R)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (16 mg, 27 %, *Ejemplo 4*). LCMS (ES+) Tr 1,40 min, 396,0/398,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Se recogió el segundo enantiómero eluyente (Tr de 8,99 min) y las fracciones se evaporaron, produciendo (*enantiómero 2*) ((1R o S)-8-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (13 mg, 22 %, *Ejemplo 5*). LCMS (ES+) Tr 1,40 min, 396,0/398,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25

### EJEMPLOS 8 y 9

30 *Enantiómero 1*: (6R,8R)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol; *enantiómero 2*: (6S,8S)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol



35 A una solución de los *Productos intermedios 14 y 15* (85 mg, 200  $\mu$ mol) en DME/agua (4/1 ml), se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (84 mg, 790  $\mu$ mol), 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (109 mg, 390  $\mu$ mol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (32 mg, 40  $\mu$ mol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 15 minutos en un horno microondas. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (4 g de SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOH de 100/0 a 90/10 en 65 min), produciendo los *compuestos del título* en forma de una mezcla racémica (93 mg) que requirió una purificación adicional. Después de la cromatografía en columna de fase inversa (columna: Agilent Prep-C18 (21,5 x 250 mm) 10  $\mu$ m, flujo 40 ml/min; gradiente: MeCN/agua 10/90 (0 min), 90/10 (12,5 min), 90/10 (15 min), se obtuvieron 55 mg del racemato.

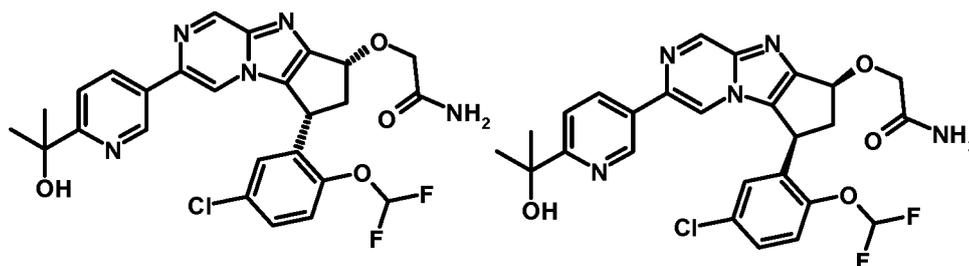
45 Los *compuestos del título* se aislaron mediante la separación del racemato en Chiralpak IC [(250 \* 30 mm \* mm), 5  $\mu$ m, flujo 30 ml/min, ta, Hep:EtOH:MeOH 5:1:1 + TFA al 0,02 %].

Se recogió el primer enantiómero eluyente (Tr de 15,7 min) y las fracciones combinadas se evaporaron y se liofilizaron de MeCN/agua. El residuo se trató con una mezcla de agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y DCM. Después de extraer la solución acuosa con DCM (x3), se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Después de una cromatografía en columna de fase inversa adicional [columna: Agilent Prep-C18 (21,5 x 250 mm) 10 µm, flujo 40 ml/min; gradiente: MeCN/agua 10/90 (0 min), 90/10 (12,5 min), 90/10 (15 min)] y liofilización a partir de agua/MeCN, se obtuvo el enantiómero 1 (6R,8R)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol, (17 mg, 18 %, Ejemplo 8). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,19 (d, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 5,70 (d a, 1 H), 5,25 (s, 1H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 3,43-3,53 (m, 1 H), 2,14 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6H). LCMS-M2 (ES+) Tr 1,50 min, 487,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Se recogió el segundo enantiómero eluyente (Tr de 22,7 min), y se trató como se describe para el enantiómero 1, proporcionando el *enantiómero* 2, (6S,8S)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol (19 mg, 20 %, Ejemplo 9). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,19 (d, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 5,70 (d, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 3,43-3,52 (m, 1 H), 2,15 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6H). LCMS-M2 (ES+) Tr 1,50 min, 487,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 20 EJEMPLOS 10 y 11

*Enantiómero* 1: 2-[[[(6R,8R)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetamida; *enantiómero* 2: 2-[[[(6S,8S)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetamida



A una solución de los *Productos intermedios* 18 y 19 (44 mg, 90 µmol) en DME/agua (4/1 ml), se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 mg, 360 µmol), 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (50 mg, 180 µmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (15 mg, 20 µmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 15 minutos en un horno microondas. Se enfrió la mezcla de reacción, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (4 g de SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOH de 100/0 a 85/15 en 65 min), produciendo los *compuestos del título* en forma de una mezcla racémica (48 mg).

Los compuestos del título se aislaron mediante la separación del racemato en Chiralpak IF [(250 \* 30 mm \* mm), 5 µm, flujo 30 ml/min, ta, heptano:EtOH:MeOH 2:1:1 + dietilamina al 0,1 %].

Se recogió el primer enantiómero eluyente (Tr de 13,4 min) y las fracciones combinadas se evaporaron y se liofilizaron de MeCN/agua, proporcionando el *enantiómero* 1, (6R,8R)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-ol (16 mg, 32 %, Ejemplo 10).

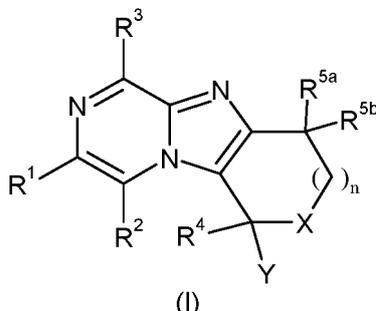
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,24 (d, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,28 (s a, 1 H), 7,10 (s a, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,07 (dd, 1 H), 4,86 (dd, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 2,38 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6H). LCMS-M2 (ES+) Tr 1,48 min, 544,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Se recogió el segundo enantiómero eluyente (Tr de 16,4 min) y las fracciones se evaporaron y se liofilizaron de MeCN/agua, produciendo el enantiómero 2, 2-[[[(6S,8S)-8-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo]-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[1,2]imidazo[3,4-b]pirazin-6-il]oxi]acetamida (16 mg, 33 %, Ejemplo 11). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,24 (d, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,28 (s a, 1 H), 7,10 (s a, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,07 (dd, 1 H), 4,86 (dd, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 2,32-2,41 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6H). LCMS-M2 (ES+) Tr 1,48 min, 544,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

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

5

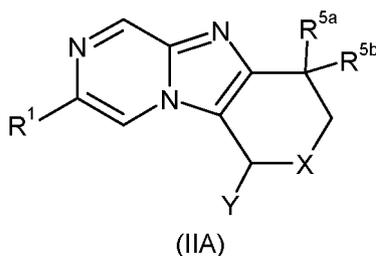


en donde

- 10 n representa un número entero igual a 0 o 1;  
 Y representa arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometoxi y difluorometoxi;  
 X representa oxígeno, azufre, S(O) o N(R<sup>d</sup>); o una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada;  
 15 R<sup>1</sup> representa, halógeno, heteroarilo o heterocicloalquil (C<sub>3-7</sub>)-heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, hidroxilo(alquilo C<sub>1-6</sub>) y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;  
 20 R<sup>5a</sup> representa hidrógeno, hidroxilo o -OR<sup>a</sup>;  
 R<sup>5b</sup> representa hidrógeno;  
 R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) o heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C<sub>1-6</sub>, oxo and aminocarbonilo; y  
 R<sup>d</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

25

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

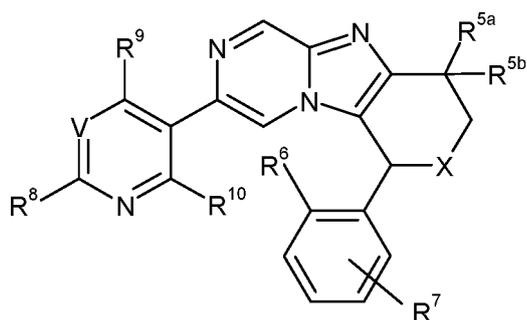


30

en donde X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIA-AB), o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

35



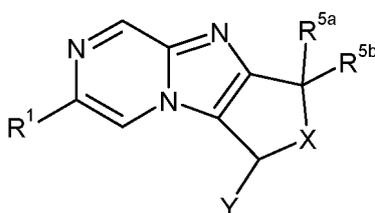
(IIA-AB)

en donde

- 5 V representa C-R<sup>11</sup> o N;  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi o trifluorometoxi;  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluoro-metilo, difluorometoxi o amino;  
 R<sup>8</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (hidroxilo)alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente hidrógeno; y  
 10 X, R<sup>a</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en donde X representa oxígeno.

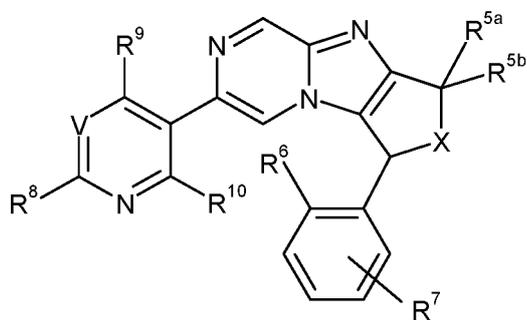
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIB), o un N-óxido del mismo, o una  
 15 sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



(IIB)

en donde X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son como se han definido en la reivindicación 3.

- 20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, representado por la fórmula (IIB-AB), o un N-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



(IIB-AB)

- 25 en donde V, X, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente en la reivindicación 3.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en donde X representa un grupo metileno.

30

