

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 536**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076837**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086500**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14811823 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3080117**

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

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321735

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

04.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 809 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopiridina como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol condensados y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 3H-imidazo[4,5-c]piridina sustituida farmacológicamente activos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y son en consecuencia beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, 10 trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

Ya están disponibles en el mercado diversos productos capaces de modular la actividad de TNF α . Todos están 20 aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados en la actualidad son macromoleculares y actúan inhibiendo la unión de TNF α humano con su receptor. Los inhibidores de TNF α macromoleculares típicos incluyen anticuerpos anti-TNF α ; y proteínas de fusión de receptores de TNF α solubles. Los ejemplos de anticuerpos anti-TNF α disponibles en el mercado incluyen anticuerpos completamente humanos tales como adalimumab (Humira®) y golimumab 25 (Simponi®), anticuerpos quiméricos tales como infliximab (Remicade®) y fragmentos Fab' pegilados tales como certolizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión del receptor de TNF α disponible en el mercado es etanercept (Enbrel®).

Miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo TNF α en sí mismo, están implicados en una diversidad de funciones 30 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).

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

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones 40 farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos. En una realización alternativa, determinados compuestos de la presente invención pueden ser útiles para acoplar con un fluoróforo para proporcionar conjugados fluoescuentes que pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo un ensayo de polarización de fluorescencia) 45 para detectar compuestos farmacológicamente activos.

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

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de imidazopiridina proporcionados por la presente invención.

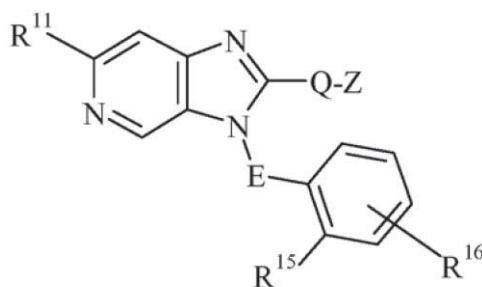
Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma potente la unión de un conjugado de 55 fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se someten a ensayo en dicho ensayo, los compuestos de la presente invención muestran un valor de CI₅₀ de 50 mM o menos, en general de 20 mM o menos, habitualmente de 5 mM o menos, normalmente de 1 mM o menos, convenientemente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y, preferentemente, de 20 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ menor indica un 60 compuesto más activo).

Determinados compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan de forma potente la actividad del TNF α en una estirpe celular indicadora derivada de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta es una estirpe celular estable transfectada en HEK-293 que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria 65 secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN β fusionado a cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración por TNF α . Cuando se someten

a ensayo en el bioensayo de HEK-293, al que se también hace referencia en el presente documento como ensayo de genes indicadores, determinados compuestos de la presente invención muestran un valor de CI_{50} de 50 mM o menos, en general de 20 mM o menos, habitualmente de 5 mM o menos, normalmente de 1 mM o menos, convenientemente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y, preferentemente, de 20 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*).

El documento WO 03/032989 describe varios compuestos de urea benzocondensados 1,4-disustituídos que inhiben la producción de citocinas implicadas en procesos inflamatorios y, por tanto, se afirma que son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

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

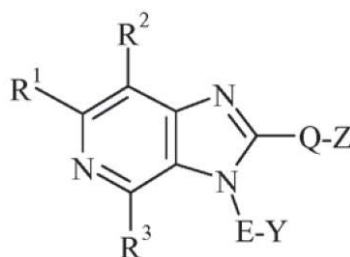


(IIA)

en donde

- E representa $-CH_2-$;
- Q representa $-CH_2-$ o $-CH_2O-$;
- Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} y aminocarbonilo;
- R^{11} representa hidrógeno o halógeno;
- R^{15} representa halógeno o difluorometoxi; y
- R^{16} representa hidrógeno o halógeno.

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



(I)

en donde

- E representa un enlace covalente; o E representa $-S(O)_2-$ o $-N(R^4)-$; o E representa una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;
- Q representa un enlace covalente; o Q representa $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ o $-N(R^5)S(O)_2-$; o Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$;
- Y representa cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo,

heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

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

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

R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -

N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c o -SO(NR^b)R^d; o alquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquenilo C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉,

heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquilheteroaril (C₃₋₇)-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

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

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

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

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

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

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIA) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un cocristal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNF α .

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

Donde se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IIA) anteriores 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.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIA) 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 habituales 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 & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, 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.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IIA) anteriores. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes hidrocarbonados, tales como

benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (IIA) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.

5 La presente invención también incluye cocristales dentro de su alcance. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde están presentes componentes moleculares neutros dentro de un compuesto cristalino en una proporción estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos hace posible que se hagan modificaciones en la forma cristalina de un principio activo farmacéutico, que a su vez puede alterar sus propiedades
10 fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista (véase *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocristales, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al principio activo farmacéutico, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutámico, urea y nicotinamida.

15 También se describen en el presente documento profármacos de los compuestos de fórmula (IIA) anteriores. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula (IIA) que se pueden convertir fácilmente in vivo en el compuesto requerido de fórmula (IIA). 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.

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

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

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

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

El término "cicloalquilo C₃₋₇" como se usa en el presente documento se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado y puede comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

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

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

55 La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo.

65 La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzocondensados de los mismos.

Los grupos heterocicloalquenilo adecuados incluyen tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, dihidropiraniolo, dihidrotiopiraniolo y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

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

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

20 El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, en 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 grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

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

35 Cuando los compuestos de fórmula (IIA) 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 diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (IIA) y las fórmulas representadas en lo sucesivo en el presente documento están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (IIA) pueden existir en forma de tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros de amida ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ hidroxiamina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (IIA) y las fórmulas representadas en lo sucesivo 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.

45 Ha de comprenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (IIA) o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo 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 tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IIA), o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ¹H, ²H (deuterio) o ³H (tritio), preferentemente ¹H. Igualmente, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IIA) o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ¹²C, ¹³C o ¹⁴C, preferentemente ¹²C.

55 En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cristal del mismo, en donde Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- o -N(R⁵)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-; Z representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Y, R¹, R², R³, R⁵, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente.

65 En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o

un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, en donde

R^1 representa halógeno o ciano; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicioalquilo C_{4-9} , heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C_{3-7})-, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Q, Y, Z, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente.

Cuando los compuestos que se describen en el presente documento comprenden una cadena de alqueno opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, los valores típicos de los mismos incluyen metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, tales cadenas están sin sustituir, monosustituidas o disustituidas. Normalmente, tales cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están sin sustituir. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, tales cadenas están disustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alqueno que pueden estar presentes en un compuesto que se describe en el presente documento incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , carboxialcoxi (C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , carboxi, benciloxicarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} y dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}).

Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alqueno que pueden estar presentes en un compuesto que se describe en el presente documento incluyen fluoro, ciano, trifluorometilo, hidroxil, metoxi, carboximetoxi, amino, acetilamino, carboxi, benciloxicarbonilo y tetrazolilo.

A continuación se exponen diversas realizaciones y aspectos de compuestos de fórmula (I) que se desvelan en el presente documento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 809 536 T3

Los valores típicos de E incluyen $-N(R^4)$ -, $-CH_2$ -, $-C(O)$ -, $-CH(OCH_3)$ -, $-CH(OCH_2CO_2H)$ -, $-CH(NHCOCH_3)$ -, $-CH(CO_2bencilo)$ -, $-CH(CH_3)$ - y $-CH(CH_2CH_3)$ -; o E puede representar un enlace covalente.

Los valores ilustrativos de E incluyen $-CH_2$ - y $-C(O)$ -.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los valores ilustrativos de Y incluyen diclorofenilo y (difluorometoxi)fenilo.

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

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

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

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

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

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

En una realización, Z representa hidrógeno.

En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

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

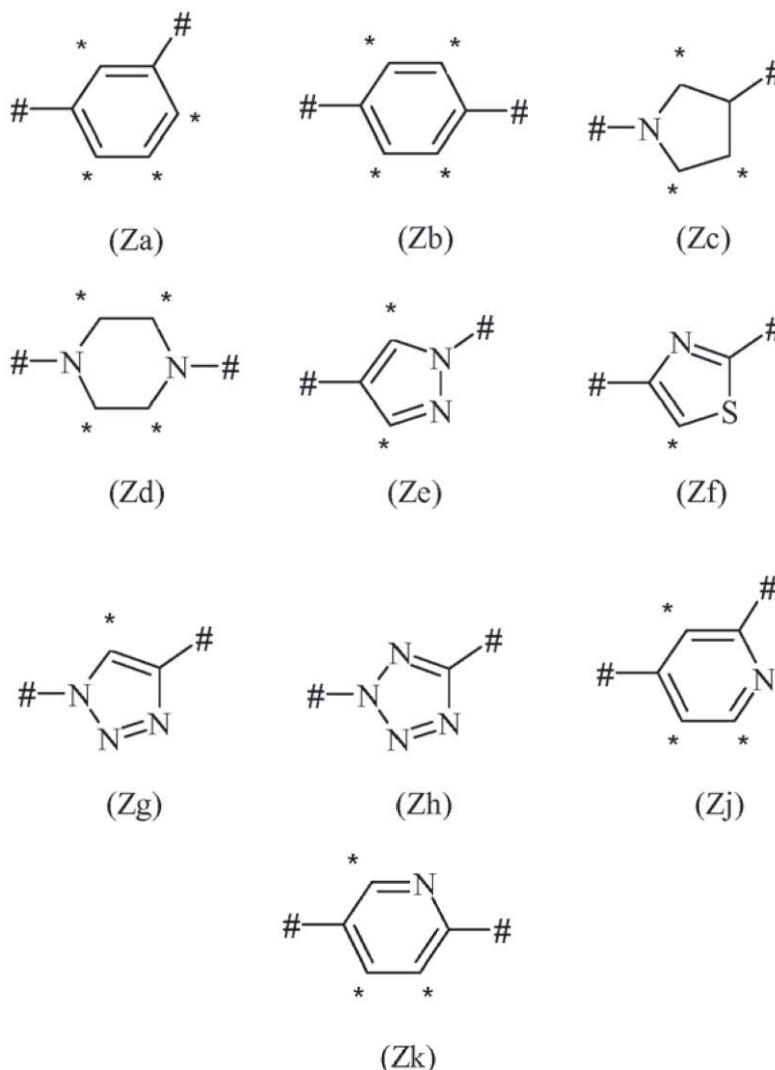
En una realización adicional, Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos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

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

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

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

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



5

en donde

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

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

- 15 El resto Z² representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, Z² representa fenilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 20 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en Z, Z¹ o Z² incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆ y aminocarbonilo.

30

Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxi, metiltio,

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

5 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en Z, Z¹ o Z² incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi y aminocarbonilo.

10 Los valores típicos de Z² incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxo-pirrolidinilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, metiltiazolilo, formiltiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

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

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

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

40 Los valores seleccionados de Z incluyen hidrógeno, metilo, aminocarbonilfenilo, piridinilo y metoxipiridinilo.

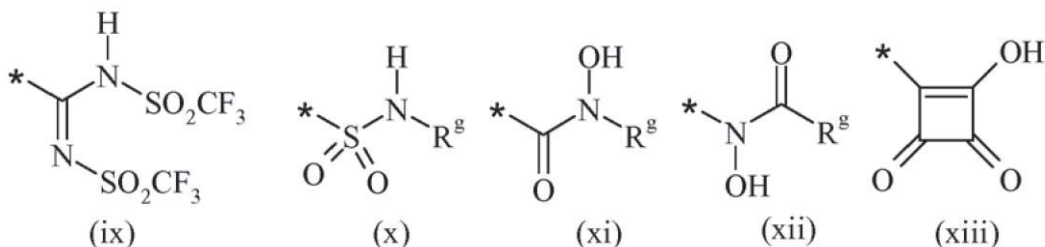
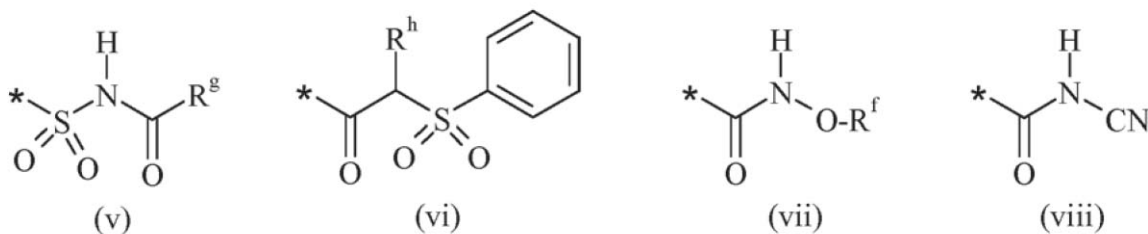
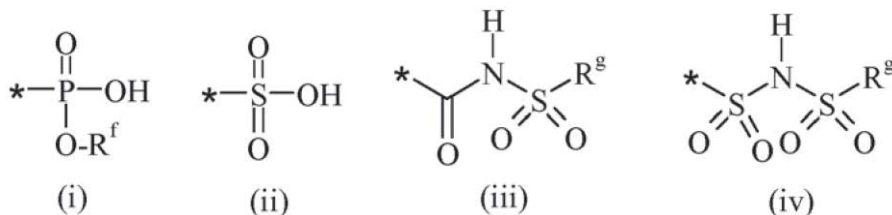
45 En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 4-(metilsulfonil)fenilo.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

55 Adecuadamente, R¹, R² o R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

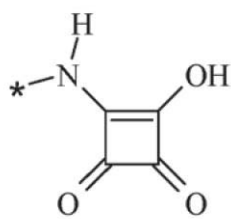
60 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo,

amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi-amino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquil (C₃₋₇)amino, (hidroxi)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]-amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquenilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcocixarbonilamino C₂₋₆, alcocixarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquil (C₁₋₆)-sulfonil]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocixarbonilo C₂₋₆, alcocixarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocixarbonilo (C₁₋₆), alcocixarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

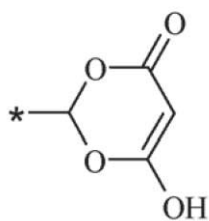
Mediante la expresión "resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico" se pretende indicar cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que se reconocerá por un sistema biológico como que es similar a, y por tanto capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, 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 (consultese en particular las Figuras 25 y 26). Un isómero de ácido carboxílico alternativo se describe en N Pemberton et al. en ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Los ejemplos típicos de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xliii):



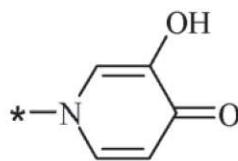
30



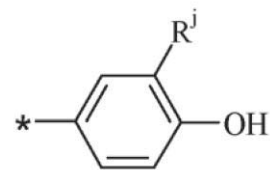
(xiv)



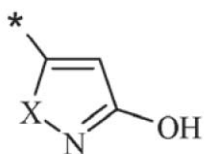
(xv)



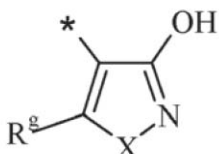
(xvi)



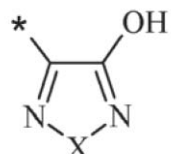
(xvii)



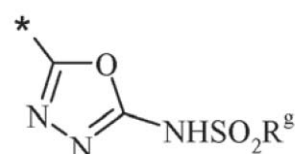
(xviii)



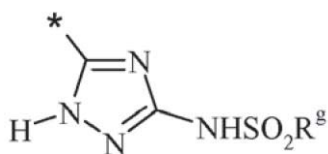
(xix)



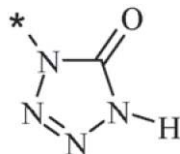
(xx)



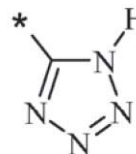
(xxi)



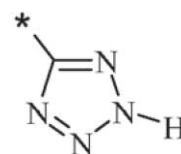
(xxii)



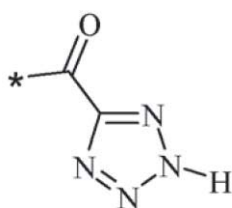
(xxiii)



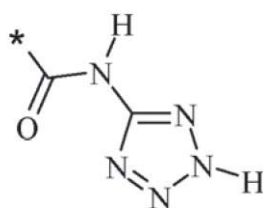
(xxiv)



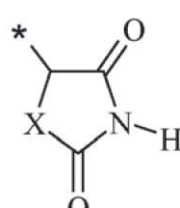
(xxv)



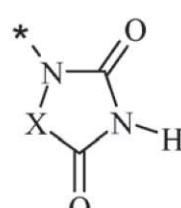
(xxvi)



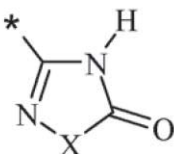
(xxvii)



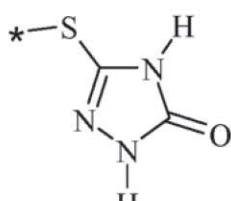
(xxviii)



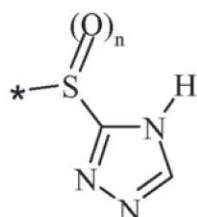
(xxix)



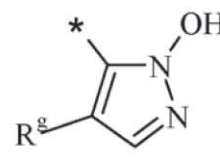
(xxx)



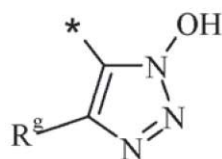
(xxxi)



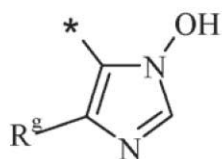
(xxxii)



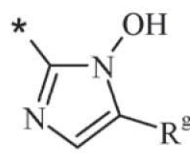
(xxxiii)



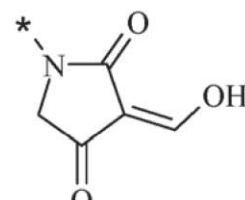
(xxxiv)



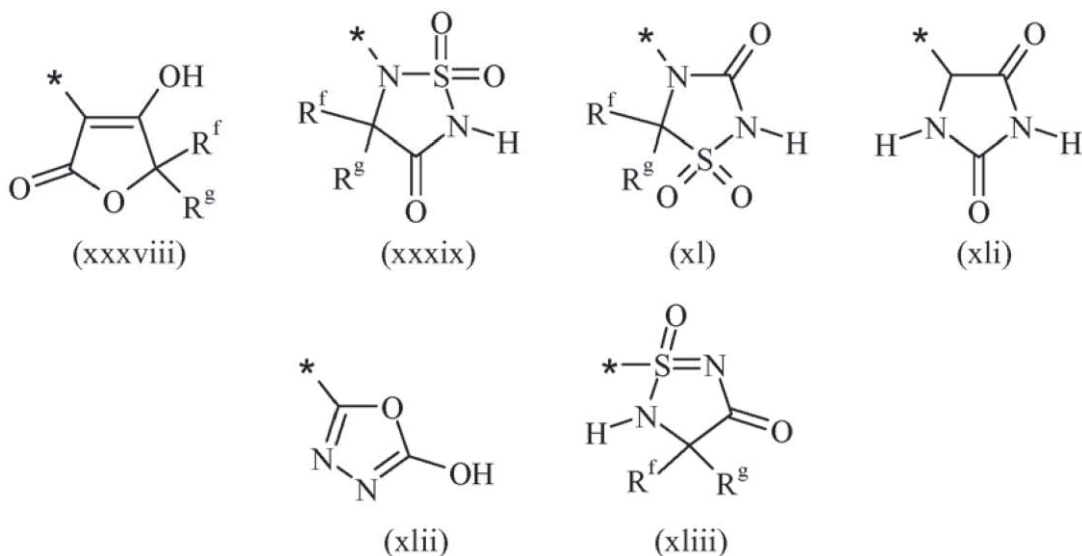
(xxxv)



(xxxvi)



(xxxvii)



5 en donde

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

n es cero, 1 o 2;

X representa oxígeno o azufre;

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

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

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

R^j representa hidrógeno o halógeno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R² o R³ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio,

metilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxi)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxi)-(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxi)(metiltio)butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, 5 hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxi)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, 10 *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, 15 metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Normalmente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o -OR^a; o R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. 20

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen alcoxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen etoxicarbonilo. 25

En una primera realización, R¹ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa cloro. En una tercera realización, R¹ representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R¹ representa -OR^a. En una quinta realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa metilo sin sustituir. 30 En otro aspecto de esa realización, R¹ representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R¹ representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

Los valores típicos de R¹ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, -OR^a, metilo y etoxicarboniletilo.

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

En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En una tercera realización, R² representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo. 40

En una realización particular, R³ representa hidrógeno.

Adecuadamente, R⁴ representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆, en especial, metilo. 45

Adecuadamente, R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una primera realización, R⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R⁵ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R⁵ representa etilo. 50

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o sobre el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆). 55

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxil, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo. 60 65

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

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

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

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

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

- 20 Los valores específicos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisindolilpropilo.

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

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

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

De manera ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, morfolino, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

- 45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcoxycarbonilo C₂₋₆, dialquilamino (C₁₋₆) y alcoxycarbonilamino C₂₋₆.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *tert*-butoxycarbonilo, dimetilamino y *tert*-butoxycarbonilamino.

- 50 Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfino, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *tert*-butoxycarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidino, *tert*-butoxycarbonilpirrolidino y morfolinilpropilo.

- 55 En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, en especial, metilo.

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

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

Los valores representativos de R^c incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydropirano y piperidino, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 65 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^c incluyen alquylcarbonilo C₂₋₆ y alcoxycarbonilo C₂₋₆.

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

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

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

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

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

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

Los valores específicos del resto -NR^bR^c incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxilo)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometilazetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxiiisoxazolidín-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, morfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

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

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

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

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

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

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

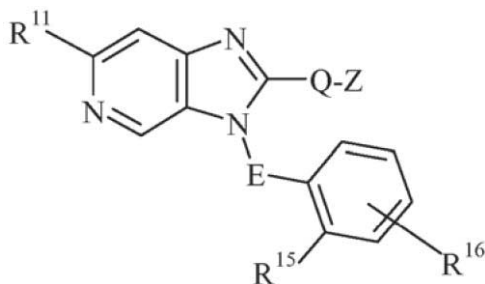
Adecuadamente, R^e representa arilo o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIA) como se han definido anteriormente. En el presente documento también se desvelan compuestos de fórmula a continuación y *N*-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



en donde

R¹¹ representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

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

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

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen alcoxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen etoxicarbonilo.

A continuación se exponen diversas realizaciones y aspectos de los compuestos de la fórmula anterior como se desvelan en el presente documento.

En una primera realización, R¹¹ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R¹¹ representa cloro. En una tercera realización, R¹¹ representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R¹¹ representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R¹¹ representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

Los valores típicos de R¹¹ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo y etoxicarboniletilo.

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

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

Los valores ilustrativos de R¹⁵ incluyen halógeno y difluorometoxi, especialmente halógeno.

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

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

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

Los valores particulares de R¹⁵ incluyen cloro y difluorometoxi, especialmente cloro.

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

Los valores ilustrativos de R¹⁶ incluyen hidrógeno y halógeno.

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

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

Los valores particulares de R¹⁶ incluyen hidrógeno y cloro.

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

25 Los compuestos específicos que se desvelan en el presente documento incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y cocristales de los mismos.

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

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

50 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.

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

65 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.

- 5 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 hemático (incluyendo leucemia y linfoma) y tumor maligno no hemático (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las
- 10 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
- 15 variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT 1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hemático incluyen cáncer de la próstata, en el 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 α para aumentar la seguridad del efecto antineoplásico potente de TNF (véase F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).
- 20

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.

- 25 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.

- 30 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 aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato cálcico); 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 tamponantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.
- 40

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

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

- 50 Los compuestos de fórmula (IIA) pueden formularse para administración parenteral por 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 apirógena, antes de su uso.
- 55

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

- 60 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.
- 65

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.

5 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.

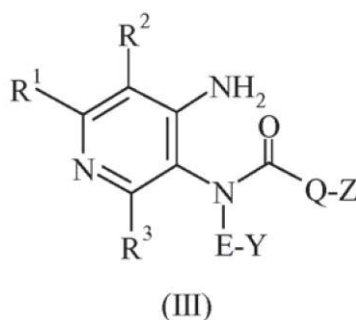
15 Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercurio,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

20 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.

25 La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente que ha de tratarse. 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.

35 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.

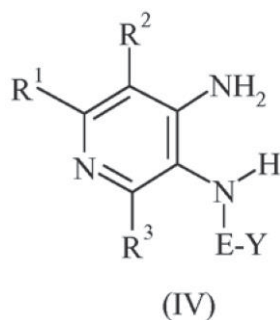
Los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula (II):



40 en donde E, Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

45 La ciclación se efectuará ventajosamente tratando compuesto (II) con una base, normalmente una base fuerte tal como *tert*-butoxido potásico. La reacción se realiza convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como isopropanol.

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



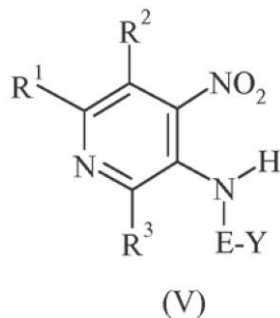
en donde E, Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

5 La reacción puede realizarse ventajosamente en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), normalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida.

10 Como alternativa, los intermedios de fórmula (III) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un anhídrido de ácido de fórmula (Z-Q-CO)₂O con un compuesto de fórmula (IV) como se ha definido anteriormente.

15 La reacción puede realizarse ventajosamente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura adecuada, normalmente a una temperatura en la región de 0 °C, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente clorado, tal como diclorometano.

Los intermedios de fórmula (IV) anteriores pueden prepararse reduciendo un compuesto de fórmula (V):



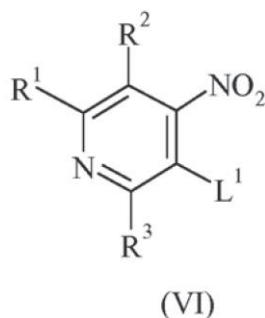
20 en donde E, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

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

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

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

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



en donde Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, E¹ representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

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

La reacción puede realizarse ventajosamente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, 10 un alcohol C₁₋₄, tal como etanol.

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (VI) pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

15 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea adecuado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas de la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en donde E representa -CH₂- puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde E representa -CH(CH₃)- por tratamiento con un haluro de 20 metilo, por ejemplo, yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como hexametildisilazida de litio.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) en donde -Q-Z representa -CH₂OH puede arilarse en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con 25 cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con el hidróxido de heteroarilo o arilo adecuado. Un compuesto de fórmula (I) en donde -Q-Z representa -CH₂OH puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde -Q-Z representa -CH₂S-Z mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con un compuesto de fórmula Z-SH, normalmente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como 30 carbonato potásico. Un compuesto de fórmula (I) en donde -Q-Z representa -CH₂OH puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde -Q-Z representa -CH₂CN mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con una sal cianuro, tal como cianuro sódico. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente mediante tratamiento con trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede 35 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.

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

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

50 Un compuesto de fórmula (I) 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 fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse mediante 55

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 fórmula (I) que contiene un resto N-H puede metilarse mediante tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico.

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

15 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde el átomo de nitrógeno se sustituye por alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonilo, por tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C₁₋₆ 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 fórmula (I) sustituido con amino (-NH₂) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfonilamino C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfonilamino o bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, por ejemplo, bis(metilsulfonil)amino, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo. Igualmente, un compuesto de fórmula (I) sustituido con hidroxilo (-OH) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfoniloxi C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfoniloxi, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo.

25 Un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Asimismo, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con ácido 3-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)₂- mediante tratamiento con Oxona® (peroximonosulfato potásico).

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

35 Un derivado de bromofenilo de fórmula (I) puede convertirse en el derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxooxazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido correspondiente por 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.

40 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por 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(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), dicloro[1,1'-bis(diterc-butilfosfino)ferroceno]paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, o fosfato potásico.

50 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o resto heterocicloalqueno mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(glicolato de neopentilo)diboro; y (ii) reacción del compuesto obtenido de este modo con un arilo sustituido con halo o tosiloxi apropiadamente funcionalizado, derivado de heteroarilo o heterocicloalqueno. La etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador metálico de transición tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador 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.

60 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto alquínico C₂₋₆ opcionalmente sustituido mediante tratamiento con un derivado de alquino adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxi-3-butino. 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 orgánica, tal como trietilamina.

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

10 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en donde R¹ representa 2-(metoxicarbonil)-etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; e (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alqueno obtenido de este modo, normalmente por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbón, en una atmósfera de gas de hidrógeno. La Etapa (i) se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, acetato de paladio(II) o bis(dibencilidenoacetona)paladio(0), y un reactivo, tal como tri(*orto*-tolil)fosfina.

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

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

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

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

40 Un compuesto de fórmula (I) 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.

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

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

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

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

65 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto apropiado de fórmula R¹-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, tris(dibencilidena)acetato de paladio(0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triiopropilbifenilo (XPhos) o 2,2-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como *tert*-butóxido sódico. 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.

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

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 preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes adecuado.

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

Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores, puede 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 en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3^a edición, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

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

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma potente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia que se describe a continuación en el presente documento. Además, determinados compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la activación de NF- κ B inducida por TNF α en el ensayo del gen indicador que se describe a continuación.

Ensayo de polarización de fluorescencia

Preparación del compuesto (A)

Puede prepararse 1-(2,5-dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-bencimidazol, en lo sucesivo en el presente documento denominado "*Compuesto (A)*", 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

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 alícuota de 20 ml y se diluyó en una mezcla 80:20 de AcOH:H₂O para análisis por CL-EM en el sistema de CL-EM 1200RR-6140.

El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con una masa $(M+H)^+ = 860,8$ uma, correspondiente a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5 y 6 sustituido. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tuvo una masa de $(M+H)^+ = 502,8$ 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 del 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 temporal. Se extrajeron alícuotas de 20 ml adicionales después de varias horas y, luego, después de agitar durante la noche, se diluyeron como antes y se sometieron a análisis por CL-EM. 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 liofilizar, se recuperó un sólido de color 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 α

Los compuestos se sometieron a ensayo a 10 concentraciones a partir de 25 mM en una concentración final de ensayo de DMSO al 5 %, por preincubación con TNF α durante 60 minutos a temperatura ambiente en Tris 20 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, antes de la adición del conjugado de fluorescencia y una incubación adicional durante 20 horas a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de TNF α y el conjugado de fluorescencia fueron 10 nM y 10 nM, respectivamente, en un volumen de ensayo total de 25 ml. 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.

Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia, se descubrió que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos mostraban valores de CI_{50} de 50 mM o mejores.

Ensayo de gen indicador

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

La estimulación de células HEK-293 por TNF α conduce a la activación de la vía de NF- κ B. La estirpe celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α se adquirió en 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 β fusionado a cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la dosis por TNF α , con una CE_{50} de 0,5 ng/ml para TNF α humano. Los compuestos se diluyeron a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM (concentración de ensayo final del 0,3 %) para generar una curva de dilución en serie con factor de dilución 3 de 10 puntos (por ejemplo, concentración final de 30.000 nM a 2 nM). El compuesto diluido se preincubó con TNF α durante 60 minutos antes de la adición a una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubó durante 18 h. La concentración final de TNF α en la placa de ensayo fue de 0,5 ng/ml. La actividad de SEAP se determinó en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por ejemplo, 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_{50} calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se somete a ensayo en el ensayo de gen indicador, se descubrió que determinados compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de CI_{50} de 50 mM o mejores.

Ejemplos

Abreviaturas

DCM: diclorometano	MeOH: metanol
DMSO: dimetilsulfóxido	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
IPA: isopropanol	
HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio	
h: hora	M: masa
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento	
CLEM: Cromatografía líquida Espectrometría de masas IEN+: Ionización positiva con electronebulización	TR: tiempo de retención

Nomenclatura

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

Condiciones analíticas**HPLC analítica**

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

MÉTODO GENERAL A

10 Una solución de *Intermedio 2* (1 eq) in DMF (5 ml) se le añadieron HATU (1.1 eq), HOBT (1,1 eq) y DIPEA (3 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, después de este tiempo se añadió el ácido carboxílico apropiado (1,12 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de este tiempo la mezcla de reacción se inactivó con hielo. El sólido resultante se filtró, se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MÉTODO GENERAL B

15 A una solución del intermedio de amida apropiado (1 eq) en IPA (7 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (1-1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20 h, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto después se purificó mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título*.

Intermedio 1**25 N-[(2,5-Diclorofenil)metil]-4-nitropiridin-3-amina**

30 A una solución de 3-cloro-4-nitropiridina (3,2 g, 20 mmol) en etanol (40 ml) se le añadieron tritilamina (8,35 ml, 60 mmol) y clorhidrato de 2,5-diclorofenilmetanamina (8,5 g, 40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, después se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 1 % en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (1,7 g, 80 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,27 (s, 2H), 8,57 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H, J 6,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, J 6,0 Hz), 4,64 (d, 2H, J 6,0 Hz).

35 Intermedio 2**N³-[(2,5-Diclorofenil)metil]piridin-3,4-diamina**

40 A una solución agitada de *Intermedio 1* (5 g, 16 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió polvo de Zn (5,49 g, 84 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se añadió formiato de amonio (4,24 g, 64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción después se agitó durante 2-3 h, después se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 8 % en DCM + NH₃ al 0,1 %) para proporcionar el *compuesto del título* (4,5 g, 50 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,59 (d, 1H, J 5,2 Hz), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 7,24 (dd, 1H, J 6,0, 2,4 Hz), 6,60 (d, 1H, J 5,2 Hz), 4,43 (s, 2H). CLEM (IEN+) 267,9 (M+H)⁺, TR 2,18 minutos.

Intermedio 3**N-(4-Aminopiridin-3-il)-N-[(2,5-diclorofenil)metil]acetamida**

50 A una solución de *Intermedio 2* (4,5 g, 16,7 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (2,31 g, 16,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se añadió anhídrido acético (1,88 g, 18,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó con hielo y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (3,8 g, 73 %). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,47 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H, J 4,8 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,48 (s a, 1H), 7,45 (d, 1H, J 4,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J 6,0, 2,4 Hz), 5,93 (s a, 1H), 4,45

(d, 2H, J6,0 Hz), 2,12 (s, 3H). CLEM (IEN+) 309,9 (M+H)⁺, TR 1,82 minutos.

Intermedio 4

5 N-(4-Aminopiridin-3-il)-N-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-hidroxiacetamida

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2 (350 mg, 1,31 mmol), DMF (5 ml), HATU (548 mg, 1,44 mmol), HOBT (195 mg, 1,44 mmol), DIPEA (704 ml, 3,93 mmol) y ácido glicólico (120 mg, 1,57 mmol) de acuerdo con el Método General A.

10

Intermedio 5

N-(4-Aminopiridin-3-il)-N-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-(piridin-3-iloxi)acetamida

15 El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2 (400 mg, 1,50 mmol), DMF (5 ml), HATU (626 mg, 1,64 mmol), HOBT (222 mg, 1,65 mmol), DIPEA (795 ml, 4,49 mmol) y ácido 2-(piridin-3-iloxi)acético (340 mg, 1,80 mmol) de acuerdo con el Método General A.

Intermedio 6

20

N-(4-Aminopiridin-3-il)-N-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-[(6-metoxipiridin-3-il)-oxi]acetamida

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2 (300 mg, 1,12 mmol), DMF (5 ml), HATU (512 mg, 1,23 mmol), HOBT (182 mg, 1,23 mmol), DIPEA (234 ml, 3,37 mmol) y ácido 2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]acético (295 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con el Método General A.

25

Intermedio 7

4-(2-{N-(4-Aminopiridin-3-il)-N-[(2,5-diclorofenil)metil]amino}-2-oxoetoxi)-benzamida

30

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2 (300 mg, 1,23 mmol), DMF (5 ml), HATU (512 mg, 1,23 mmol), HOBT (182 mg, 1,23 mmol), DIPEA (234 ml, 3,37 mmol) y ácido 2-(4-carbamoilfenoxi)acético (262 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con el Método General A.

35 Ejemplo 1

3-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridina

40 A una solución de Intermedio 3 (3,8 g, 12,2 mmol) en IPA (30 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (1,51 g). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2-3 h, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto después se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,61 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J5,6 Hz), 7,66 (d, 1H, J 5,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J 6,4, 2,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J 1,6 Hz), 5,67 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). CLEM (IEN+) 292 (M+H)⁺, TR 1,90 minutos.

45

Ejemplo 2

{3-[(2,5-Diclorofenil)metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-il}metanol

50

Preparado a partir de Intermedio 4 (427 mg, 1,3 mmol), IPA (7 ml) y *tert*-butóxido potásico (176 mg, 1,57 mmol) de acuerdo con el Método General B. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (20 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J 6,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J 5,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,36 (dd, 1H, J 6,0, 2,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J 2,0 Hz), 5,80 (s, 2H), 4,92 (s, 2H). CLEM (IEN+) 308 (M+H)⁺, TR 1,56 minutos.

55

Ejemplo 3

3-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-(piridin-3-iloximetil)imidazo[4,5-c]piridina

60

Preparado a partir de Intermedio 5 (604 mg, 1,50 mmol), IPA (7 ml) y *tert*-butóxido potásico (202 mg, 1,80 mmol) de acuerdo con el Método General B. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (33 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,79 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J 6,0 Hz), 8,14 (d, 1H, J 3,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J 2,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J 5,6 Hz), 7,48 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,41 (dd, 1H, J 5,6, 1,6 Hz), 7,34 (d, 1H, J 4,8 Hz), 7,31 (dd, 1H, J 6,0, 2,8 Hz), 6,55 (d, 1H, J 2,0 Hz), 5,84 (s, 2H), 5,59 (s, 2H). CLEM (IEN+) 385 (M+H)⁺, TR 1,93 minutos.

65

Ejemplo 43-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metil-[(6-metoxipiridin-3-il)oximetil]imidazo[4,5-c]-piridina

- 5 Preparado a partir de *Intermedio 6* (300 mg, 0,70 mmol), IPA (7 ml) y *terc*-butóxido potásico (86 mg, 0,77 mmol) de acuerdo con el *Método General B*. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5-10 % en DCM) proporcionó el *compuesto del título* (80 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,66 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H, *J* 5,6 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* 3,2 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* 5,6 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* 8,4 Hz), 7,24 (dd, 1H, *J* 6,0, 2,4 Hz), 7,14 (dd, 1H, *J* 6,0, 2,8 Hz), 6,63 (d, 1H, *J* 92 Hz), 6,52 (d, 1H, *J* 2,0 Hz), 5,64 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). CLEM (IEN+) 415 (M+H)⁺, TR 2,17 minutos.

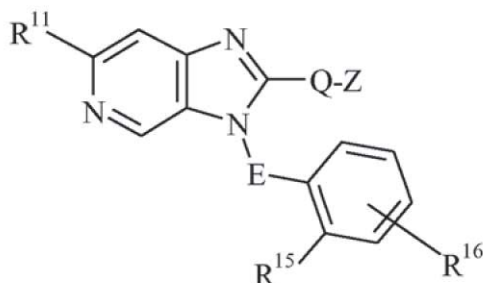
Ejemplo 54-[(3-[(2,5-Diclorofenil)metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metoxi]benzamida

- 15 Preparado a partir de *Intermedio 7* (300 mg, 0,68 mmol), IPA (7 ml) y *terc*-butóxido potásico (84 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el *Método General B*. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5-10 % en DCM) proporcionó el *compuesto del título* (50 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,75 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, *J* 5,6 Hz), 7,82 (d, 1H, *J* 5,6 Hz), 7,78 (d, 2H, *J* 9,2 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* 8,8 Hz), 7,30 (dd, 1H, *J* 6,4, 2,4 Hz), 6,88 (d, 2H, *J* 8,8 Hz), 6,51 (d, 1H, *J* 2,0 Hz), 5,82 (s, 2H), 5,56 (s, 2H). CLEM (IEN+) 427 (M+H)⁺, TR 1,82 minutos.
- 20

REIVINDICACIONES

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

5



(IIA)

en donde

- 10 E representa -CH₂-;
 Q representa -CH₂- o -CH₂O-;
 Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆ y aminocarbonilo;
- 15 R¹¹ representa hidrógeno o halógeno;
 R¹⁵ representa halógeno o difluorometoxi; y
 R¹⁶ representa hidrógeno o halógeno.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde Z representa hidrógeno; o Z representa metilo, fenilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi y aminocarbonilo.

20

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

- 25 3-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridina;
 {3-[(2,5-diclorofenil)metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-il}metanol;
 3-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-(piridin-3-iloximetil)imidazo[4,5-c]piridina;
 3-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-metil-[(6-metoxipiridin-3-il)oximetil]imidazo[4,5-c]piridina; y
 4-({3-[(2,5-diclorofenil)metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-il}metoxi)benzamida.

30

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

5. Un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNF α .

35

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

40

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

45

8. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 7 que comprende adicionalmente un principio activo farmacéutico adicional.

50