

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 774**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076848**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14825109 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3080123**

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

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321741

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

09.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DELIGNY, MICHAËL LOUIS ROBERT;
HEER, JAG PAUL;
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;
KROEPLIEN, BORIS;
LECOMTE, FABIEN CLAUDE y
PORTER, JOHN ROBERT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 810 774 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 3*H*-imidazo[4,5-*b*]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 fluorescentes 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 de 2013), WO 2014/009295 (publicada el 16 de enero de 2014) y WO 2014/009296 (también publicada el 16 de enero de 2014) describen derivados de imidazol condensados que son moduladores de la actividad del TNF α humano. 50

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina proporcionados por la presente invención.

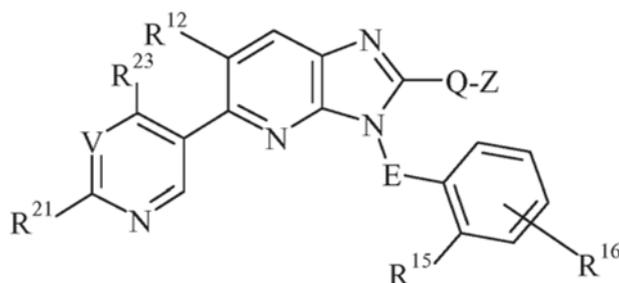
Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma potente la unión de un conjugado de 55 fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se someten a ensayo en dicho ensayo, los compuestos de la presente invención muestran un valor de Cl₅₀ 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 Cl₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*). 60

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 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 65

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 EP 0706795 describe el uso de una clase de compuestos de diéter de catecol para su uso como inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y para el tratamiento o alivio de afecciones o enfermedades inflamatorias.

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



(IIB)

en donde

E representa $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$;

Q representa $-CH_2-$, $-CH(OH)-$ o $-CH_2O-$;

Z representa hidrógeno, metilo, fenilo, aminocarbonilfenilo o aminocarbonilpiridinilo;

V representa $C-R^{22}$ o N;

R^{12} representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;

R^{15} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o difluorometoxi;

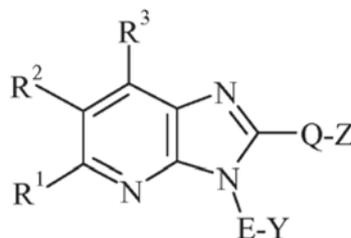
R^{16} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{21} representa hidroxialquilo (C_{1-6}) o alquilsulfoximinilo (C_{1-6}); o R^{21} representa cicloalquilo (C_{3-7}), grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} e hidroxilo;

R^{22} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^{23} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo o alcoxi C_{1-6} .

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 C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ 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 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;
- Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo;
- Z² representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno 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, -SFs, -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, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilarilo (C₁₋₆), heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquilheteroaril (C₃₋₇)-, 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;
- 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.
- 35 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en terapia.
- 40 En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente 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 .
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato 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.
- 50 Donde se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IIB) 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.
- 55 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIB) 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
- 60 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
- 65 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 (IIB) 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 (IIB) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.

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 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 glutárico, urea y nicotinamida.

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

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 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 dimetilmetileno.

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

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.

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

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.

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.

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, tetrahidropirranilo, cromanilo, tetrahidrotiopirranilo, 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.

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 heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, dihidropirano, dihidrotiopirano y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

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]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 6-azabicyclo[3.2.0]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano y 3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonano.

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]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decano.

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

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

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

Ha de comprenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (IIB) 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 (IIB), 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 (IIB) 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.

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 glucuronido del mismo, o un cocrystal 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 alqueno 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, 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; y

E, Y, R¹, R², R³, R⁵, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente.

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

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

E, Q, Y, Z, R² y R³ 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 (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. 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 desvela en el presente documento incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxialcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, carboxi, benciloxicarbonilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alqueno que pueden estar presentes en un compuesto que se desvela en el presente documento incluyen fluoro, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, 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(R⁴)-. En un primer aspecto de esa realización, E representa -S(O)₂-. En un segundo aspecto de esa realización, E representa -N(R⁴)-.

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

En general, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁴)-; o E representa una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

Normalmente, E representa -N(R⁴)-; o E representa una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

Adecuadamente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁴)-; o E representa metileno (-CH₂-), (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En general, E representa -N(R⁴)-; o E representa metileno (-CH₂-) o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, E representa -N(R⁴)-, o metileno opcionalmente sustituido.

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

Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en el enlace representado por E incluyen flúor, trifluorometilo, oxo,

hidroxi, metoxi, carboximetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

5 Los valores típicos de E incluyen $-N(R^4)-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(OCH_2CO_2H)-$, $-CH(NHCOCH_3)-$, $-CH(CO_2\text{bencilo})-$, $-CH(CH_3)-$ y $-CH(CH_2CH_3)-$; o E puede representar un enlace covalente.

Los valores ilustrativos de E incluyen $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$.

10 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 $-C(O)-$.

15 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 (R).

20 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.

25 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
30 realización, Q representa $-S(O)_2N(R^5)-$. En un décimo aspecto de esa realización, Q representa $-N(R^5)S(O)_2-$.

35 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 $-N(R^5)C(O)-$.

50 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 $-N(R^5)C(O)-$.

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

55 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el enlace representado por Q incluyen hidroxi.

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

60 Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en el enlace representado por Q incluyen hidroxi.

65 Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^5)-$; o Q representa $-CH_2-$, $-CH(F)-$, $-CF_2-$, $-CH(CN)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(OH)CF_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH(CH_3)O-$, $-C(CH_3)_2O-$, $-CH(CH_2CH_3)O-$, $-CH(CF_3)O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)-$, $-CH_2S(O)_2-$, $-CH_2N(R^5)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2CH_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-$

CH₂OCH(F)-, -CH₂OCF₂-, -CH₂OCH(CH₃)-, -CH(CH₃)OCH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂-, -CH₂S(O)₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R^s)-, -CH₂N(R^s)CH₂-, -CH₂N(R^s)C(O)-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂N(R^s)C(O)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CF₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂C(O)N(R^s)- o -CH₂OCH₂CH₂OCH₂-.

5 Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R^s)- o -CH₂OCH₂-.

Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-, -CH(OH)- o -CH₂O-.

10 Los valores particulares de Q incluyen -CH₂-, -CH(OH)-, -CH₂O-, -CH₂S- y -CH₂OCH₂-. En una primera realización, Q representa -CH₂-. En una segunda realización, Q representa -CH(OH)-. En una tercera realización, Q representa -CH₂O-. En una cuarta realización, Q representa -CH₂S-. En una quinta realización, Q representa -CH₂OCH₂-.

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

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

20 En una primera realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

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

30 En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

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

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

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

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

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

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆ y difluorometoxi.

55 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen halógeno y alquilo C₁₋₆.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsulfoniloxi, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metil-sulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfinilo, metilaminosulfinilo y dimetilaminosulfinilo.

65 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, bromo, metilo y difluorometoxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen cloro y metilo.

Los valores típicos de Y incluyen benzociclobutenilo, fenilo, fluorofenilo (incluyendo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (incluyendo 2-clorofenilo, 3-clorofenilo y 4-clorofenilo), difluorofenilo (incluyendo 2,6-difluorofenilo), (cloro)(fluoro)fenilo (incluyendo 5-cloro-2-fluorofenilo y 2-cloro-5-fluorofenilo), diclorofenilo (incluyendo 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo), metilfenilo (incluyendo 4-metilfenilo), dimetilfenilo (incluyendo 2,5-dimetilfenilo y 2,6-dimetilfenilo), (trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometil)fenilo], (cloro)(trifluorometil)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(trifluorometil)fenilo], (metil)-(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo], bis(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2,5-bis(trifluorometil)fenilo], metoxifenilo (incluyendo 2-metoxifenilo), (difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)fenilo y 3-(difluorometoxi)fenilo], (difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo y 2-(difluorometoxi)-6-fluorofenilo], (cloro)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo y 6-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo], (ciano)(difluorometoxi)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 adicionales incluyen (bromo)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 6-bromo-2-(difluorometoxi)fenilo] y (bromo)(difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 5-bromo-2-(difluorometoxi)-6-fluorofenilo].

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

Los valores ilustrativos de Y incluyen fenilo, diclorofenilo, dimetilfenilo, (difluorometoxi)fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (bromo)(difluorometoxi)-fenilo y (bromo)(difluorometoxi)(fluoro)fenilo.

Los valores adecuados de Y incluyen fenilo, diclorofenilo y dimetilfenilo.

En una realización, Y representa fenilo.

En otra 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 (bromo)(difluorometoxi)fenilo.

En otra realización, Y representa (bromo)(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.

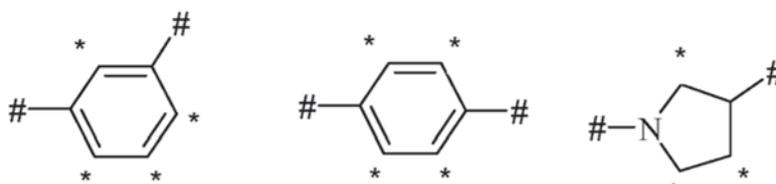
Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z², resto que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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.

5 Normalmente, Z representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; o Z representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, tiazolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, [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.

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

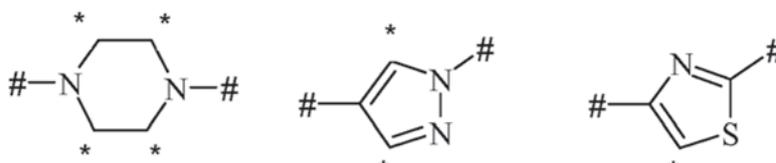
15 El resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, El resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo fenilo, pirrolidinilo, 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):



(Za)

(Zb)

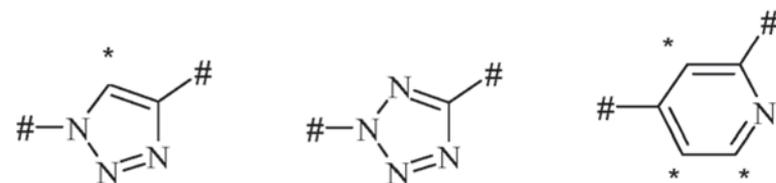
(Zc)



(Zd)

(Ze)

(Zf)

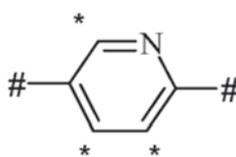


(Zg)

(Zh)

(Zj)

20



(Zk)

en donde

25

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.

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

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, imidazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 5 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.

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

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

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

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

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

- 50 Los valores adecuados de Z incluyen hidrógeno, metilo, fenilo, aminocarbonilfenilo y aminocarbonilpiridinilo.

En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa fenilo. En una cuarta realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 4-(metilsulfonil)fenilo.

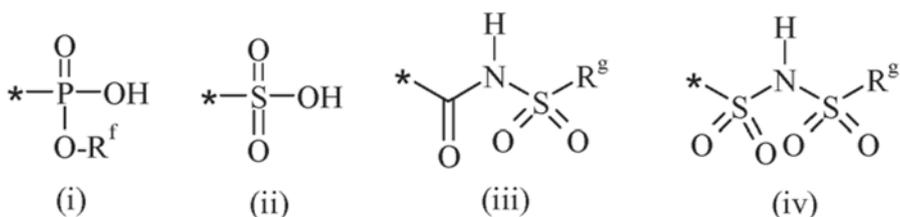
- 55 En una quinta realización, Z representa aminocarbonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 4-(aminocarbonil)fenilo. En una sexta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una séptima realización, Z representa aminocarbonilpiridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 6-(aminocarbonil)piridin-3-ilo. En una octava realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una novena realización, Z representa (hidroxilo)(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-oxoimidazolidinil-3-il)fenilo. En una undécima realización, Z representa metilsulfonilpiridinilo.

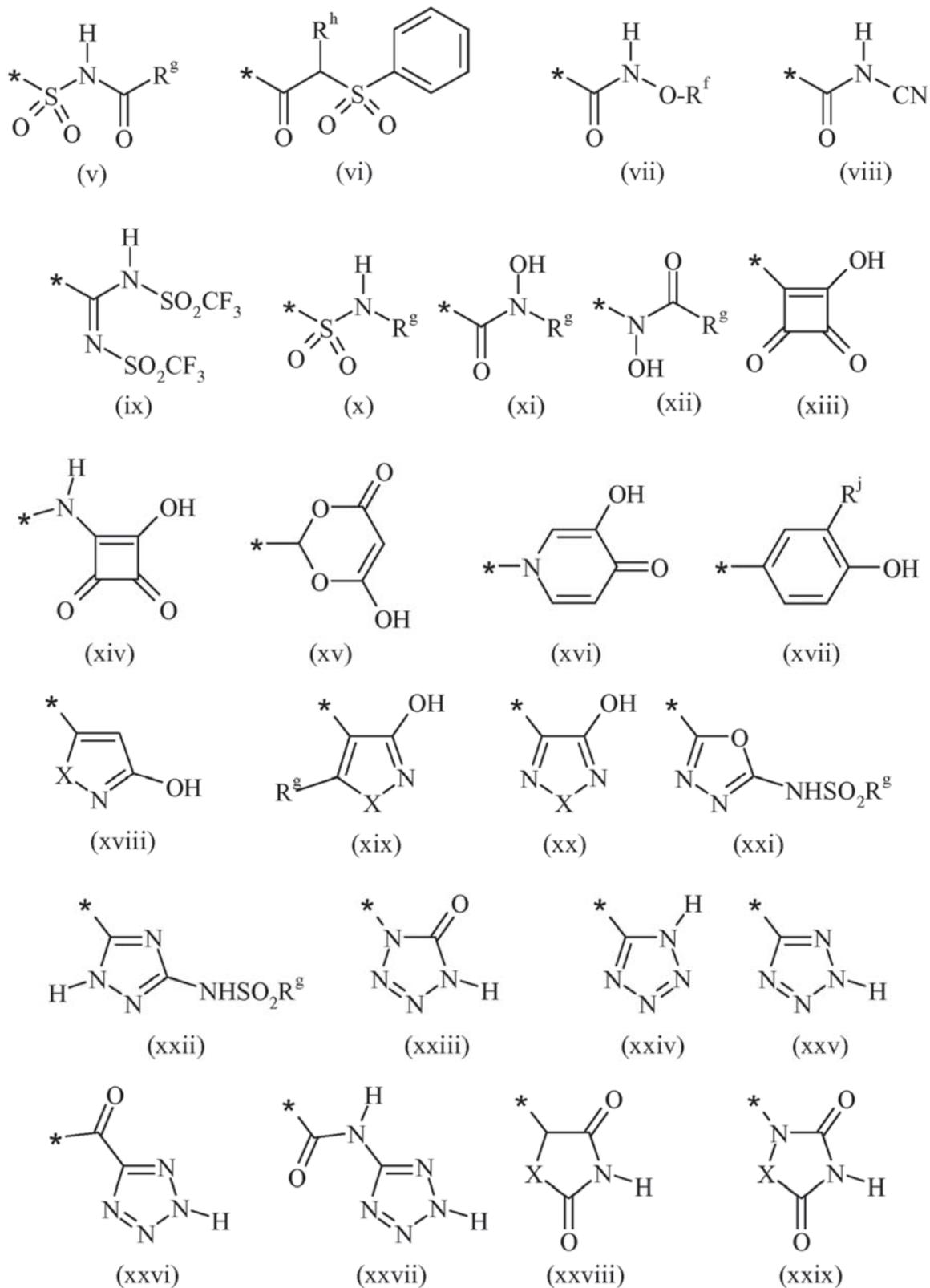
- 65 Adecuadamente, R¹, R² o R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, -OR^a o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil

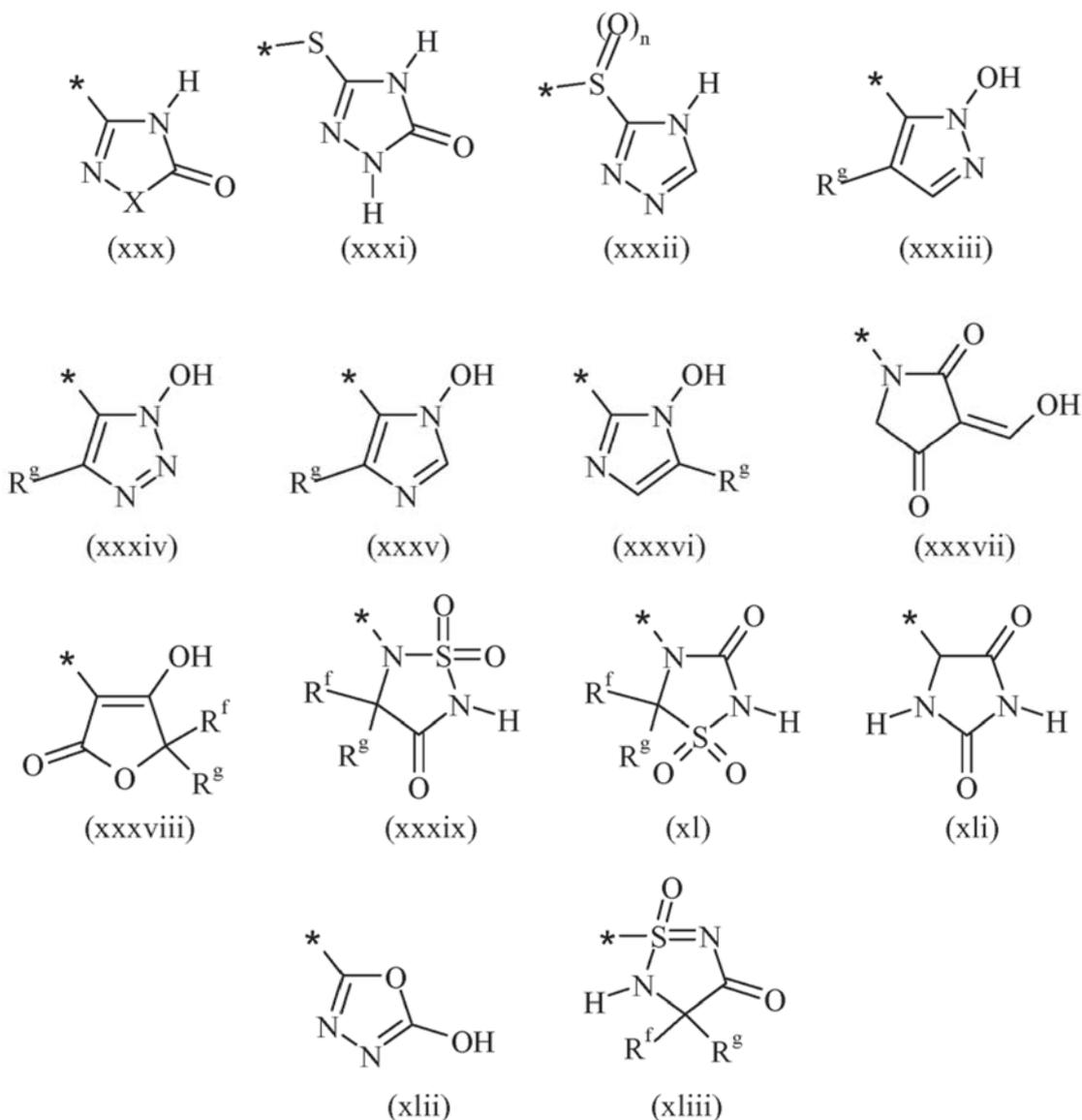
(C₃₋₇)-alquilarilo (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-,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

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R² 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, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi-amino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[dialquil (C₁₋₆)-aminoalquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquil (C₃₋₇)amino, (hidroxil)cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquenilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenilcarbonil (C₃₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Q, 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). Una alternativa al ácido carboxílico se describe en N Pemberton et al. en ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Los ejemplos típicos de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xliv):







5

en donde

- 10 el asterisco (*) representa el sitio de unión al resto de la molécula;
 n es cero, 1 o 2;
 X representa oxígeno o azufre;
 R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH(OH)CH₂OH;
 R^g representa alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃;
 15 R^h representa hidrógeno, ciano o -CO₂R^d, en el que R^d es como se ha definido anteriormente; y
 Rⁱ representa hidrógeno o halógeno.

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

20

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

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.

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.

5 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.

10 En otra realización, Ω representa alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, es decir, un resto de fórmula (iii) como se ha representado anteriormente en donde R₉ representa alquilo C₁₋₆.

En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C₁₋₆, es decir, un resto de fórmula (x) como se ha representado anteriormente en donde R₉ representa alquilo C₁₋₆.

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

20 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆) y alquilsulfoximinilo (C₁₋₆).

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.

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

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, hidroxisopropilo y metilsulfoximinilo.

50 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo.

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

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

65

- 5 En general, R¹ representa halógeno, ciano o -OR^a; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilheteroaril (C₁₋₆)-, 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.
- 10 Más normalmente, R¹ representa hidrógeno, halógeno o -OR^a; o R¹ representa heteroarilo o cicloalquilheteroaril (C₃₋₇)-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 15 Más en general, R¹ representa hidrógeno, halógeno o -OR^a; o R¹ representa heteroarilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 20 En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.
- En una segunda realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa bromo. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa cloro.
- 25 En una tercera realización, R¹ representa -OR^a.
- En una cuarta realización, R¹ representa -CO₂R^d.
- En una quinta realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido.
- 30 En una sexta realización, R¹ representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.
- En una séptima realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.
- 35 En una octava realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- 40 En una décima realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 45 En una undécima realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.
- 50 En una duodécima realización, R¹ representa heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.
- 55 En una decimotercera realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.
- En una decimocuarta realización, R¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.
- 60 En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiridinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un

noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

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

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

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

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

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

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

Adecuadamente, R¹ representa hidrógeno, cloro, bromo, ciano, -OR^a o -CO₂R^d; o etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]-pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicciclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más particularmente, R¹ representa hidrógeno, cloro o -OR^a; o R¹ representa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o ciclobutilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R¹ representa hidrógeno, cloro o -OR^a; o R¹ representa pirazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi,

carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Q, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆) y alquilsulfoximinilo (C₁₋₆).

10 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.

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

20 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, hidroxisopropilo y metilsulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo.

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

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

butocarbonil)(hidroxi)-azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)- (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)-(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)- (trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonilo)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)-piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo-[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-azabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo. Los valores adicionales incluyen metilsulfonilpiridinilo y (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo.

45 Los valores típicos de R¹ incluyen hidrógeno, cloro, -OR^a, metilpirazolilo, piridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo y (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de R¹ incluyen hidrógeno, cloro, -OR^a, metilpirazolilo y piridinilo.

50 Normalmente, R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o -OR^a; o R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

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

55 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R² incluyen etoxicarbonilo.

En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R² representa -OR^a. En una quinta realización, R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

Los valores típicos de R² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, -OR^a, metilo y etoxicarboniletilo.

65 Normalmente, R³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³ representa flúor. En una tercera realización, R³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R³ representa etilo.

5 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.

10 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.

15 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 C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxí, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocicarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcocicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

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

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

35 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.

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

45 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, dioxoisoindolilpropilo.

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

55 En un aspecto particular, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, 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.

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.

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

65 De manera ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidínilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidínilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, 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.

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

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

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

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

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

- 20 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.

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

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

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

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

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

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

- 40 Como alternativa, el resto -NR^bR^c puede representar adecuadamente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolídín-3-ilo, isoxazolídín-2-ilo, tiazolídín-3-ilo, isotiazolídín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

- 60 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.

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

estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ sin sustituir, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *tert*-butilo, 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, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R^d representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

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

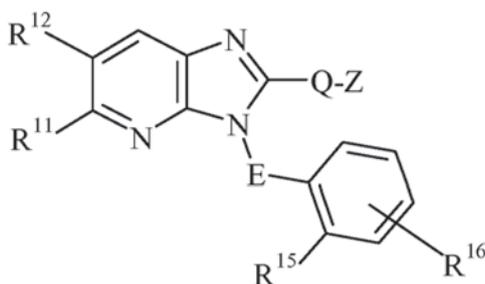
25 Adecuadamente, R^e representa arilo o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

30 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.

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

Una subclase de compuestos que se desvelan en el presente documento se representa mediante los compuestos de fórmula (IIA) 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:



(IIA)

en donde

45 R¹¹ representa hidrógeno, halógeno o -OR^a; o R¹¹ representa 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-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

50 R¹² 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, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino

C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); y E, Q, Z y R^a son como se han definido anteriormente.

5 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi-amino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, 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, (hidroxil)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]-amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquencilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquencilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxil, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxil, isopropoxil, difluorometoxil, trifluorometoxil, trifluoroetoxil, carboxiciclobutiloxil, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonil, metilsulfonil, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxil)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxil)-(metoxil)(metil)propilamino, (hidroxil)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxil)propilamino, morfoliniletil-amino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboximetil)-N-metilamino, N-(carboxietil)-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxisopropilo, carboxil, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

50 En general, R¹¹ representa 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-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquilheteroaril (C₄₋₉)-o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más normalmente, R¹¹ representa hidrógeno, halógeno o -OR^a; o R¹¹ representa heteroarilo o cicloalquilheteroaril (C₃₋₇)-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 Más en general, R¹¹ representa hidrógeno, halógeno o -OR^a; o R¹¹ representa heteroarilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

A continuación se exponen diversas realizaciones y aspectos de los compuestos de fórmula (IIA) como se desvelan en el presente documento.

65 En una primera realización, R¹¹ representa hidrógeno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 En una decimocuarta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa azapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiadiazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

65 En una decimoquinta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente

sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfoliniletipirazolil- opcionalmente sustituido.

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

5

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

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

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

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

15 Adecuadamente, R¹¹ representa hidrógeno, cloro, bromo o -OR^a; o R¹¹ representa etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, 20 ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]-pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 25 tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletipirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaspiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más 30 sustituyentes.

35

Más particularmente, R¹¹ representa hidrógeno, cloro o -OR^a; o R¹¹ representa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o ciclobutilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 De manera ilustrativa, R¹¹ representa hidrógeno, cloro o -OR^a; o R¹¹ representa pirazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, 45 trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, 50 carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Q, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

55

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆) y alquilsulfoximinilo (C₁₋₆).

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.

60

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, 65 carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-

(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, hidroxiiisopropilo y metilsulfoximinilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo.

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

Los valores seleccionados de R¹¹ incluyen hidrógeno, cloro, bromo, -OR^a, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutililo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxiiisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxiiisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxiiisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxiiisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxi-ciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopropilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexil-pirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxi-ciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenil-piridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanil-piridinilo, fluoroacetilpirimidinilo, hidroxioetanolpirimidinilo, hidroxiazetidil-pirimidinilo, (hidroxil)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxil)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,

- (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazínilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilpirimidinilo. Los valores adicionales incluyen metilsulfonilpiridinilo y (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo.
- 30 Los valores típicos de R¹¹ incluyen hidrógeno, cloro, -OR^a, metilpirazolilo, piridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo, hidroxiiisopropilpirimidinilo y (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo.
- Los valores ilustrativos de R¹¹ incluyen hidrógeno, cloro, -OR^a, metilpirazolilo y piridinilo.
- 35 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹² incluyen alcocarbonilo C₂₋₆.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹² incluyen etoxicarbonilo.
- 40 En una primera realización, R¹² representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R¹² representa cloro. En una tercera realización, R¹² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R¹² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹² representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R¹² representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R¹² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.
- 45 Los valores típicos de R¹² 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, metilsulfonilo, metilaminilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 50 Normalmente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilaminilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 55 Los valores típicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- Los valores adecuados de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y difluorometoxi.
- 60 Los valores ilustrativos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.
- 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 un tercer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa bromo. 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.
- 65

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 adicionales incluyen bromo.

Los valores representativos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y difluorometoxi.

10 Los valores particulares de R¹⁵ incluyen hidrógeno, cloro y metilo.

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

Los valores adecuados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y difluorometoxi.

15 Los valores ilustrativos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

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 un tercer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa bromo. En una tercera realización, R¹⁶ representa ciano.

20 En una cuarta realización, R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metilo. En una quinta realización, R¹⁶ representa trifluorometilo. En una sexta realización, R¹⁶ representa difluorometoxi. En una séptima realización, R¹⁶ representa amino.

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

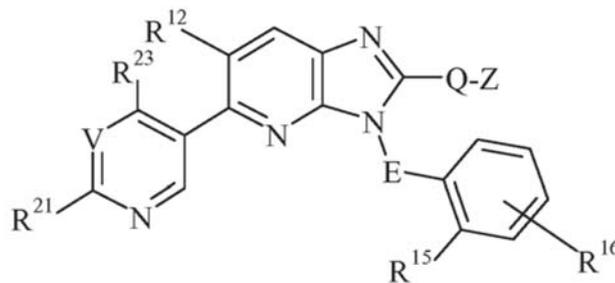
25 Los valores representativos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y difluorometoxi.

Los valores particulares de R¹⁶ incluyen hidrógeno, cloro y metilo.

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

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIB) como se han definido anteriormente. En el presente documento también se desvelan compuestos de fórmula (IIB) 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:

35



(IIB)

en donde

40 V representa C-R²² o N;
 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-oxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquenilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

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

E, Q, Z, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente.

5

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

10

Normalmente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]-amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆) o alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R²¹ puede representar alquilsulfoximinilo (C₁₋₆).

15

20

Más normalmente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆) o alquilsulfoximinilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

De manera ilustrativa, R²¹ representa hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R²¹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo o 2-azaespiro[3.3]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R²¹ puede representar

65

alquilsulfoximinilo (C₁₋₆).

Más particularmente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆) o alquilsulfoximinilo (C₁₋₆); o R²¹ representa ciclobutilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino
 10 C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]/[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ e hidroxilo.

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

30 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo e hidroxilo.

Adecuadamente, R²¹ representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, fluorometilciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo,
 40 (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilo, fluoroacetanilo, hidroxioetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxil)(metil)azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidino, tetrazolilazetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, carboxipirrolidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilo, carboximetilpirrolidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilo,
 45 fluorotetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidinilo, difluoropiperidinilo, (ciano)(metil)piperidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilo, (hidroxil)(metil)piperidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)piperidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilo, metilsulfonilpiperidinilo, oxopiperidinilo, (formil)(metil)piperidinilo, acetilpiperidinilo, carboxipiperidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilo, (carboxi)(hidroxil)piperidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilo, carboximetilpiperidinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilo,
 55 etoxicarbonilmetilpiperidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilo, aminosulfonilpiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, carboxipiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarboniletilpiperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo,
 60 trioxohexahidro[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetilmorfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxidiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxotiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, (hidroxil)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo,

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

Los valores seleccionados de R²¹ incluyen hidroxiisopropilo, metilsulfoximinilo y (dihidroxi)(metil)ciclobutilo.

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

En una realización particular, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R²¹ representa hidroxiisopropilo, especialmente 2-hidroxi-prop-2-ilo.

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

Adecuadamente, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

Normalmente, R²² representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R²² representa hidrógeno. En otra realización, R²² representa alquilo C₁₋₆, en especial, metilo. En una realización adicional, R²² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R²² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R²² representa cloro.

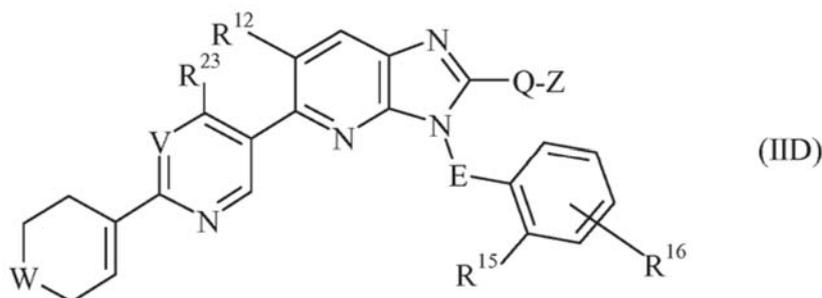
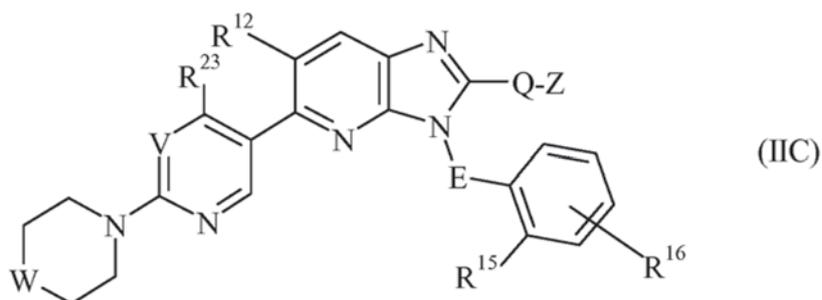
En general, R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

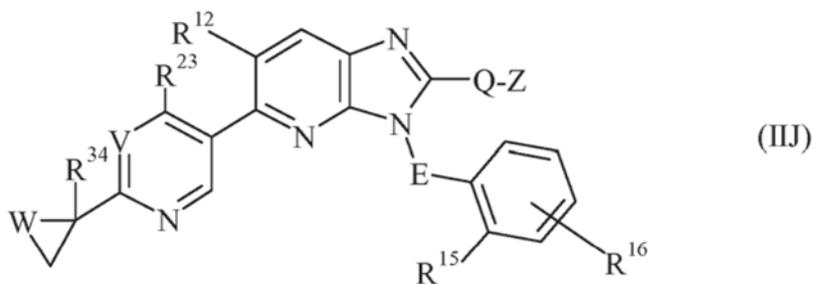
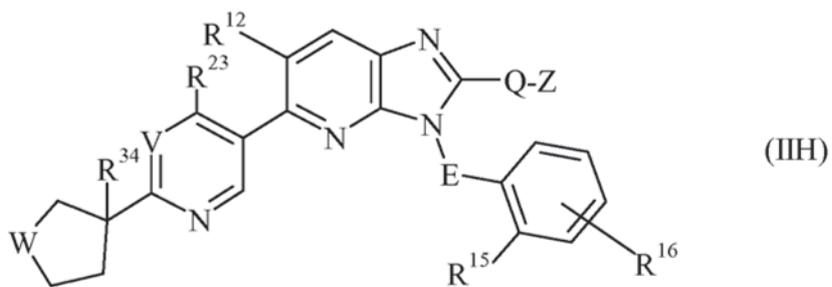
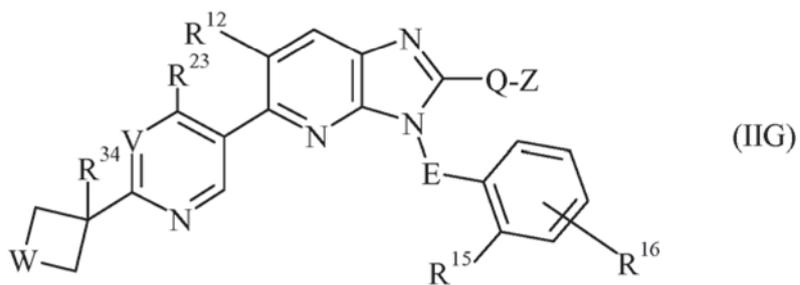
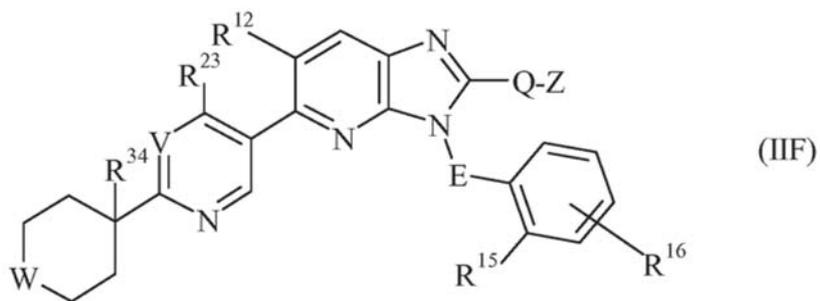
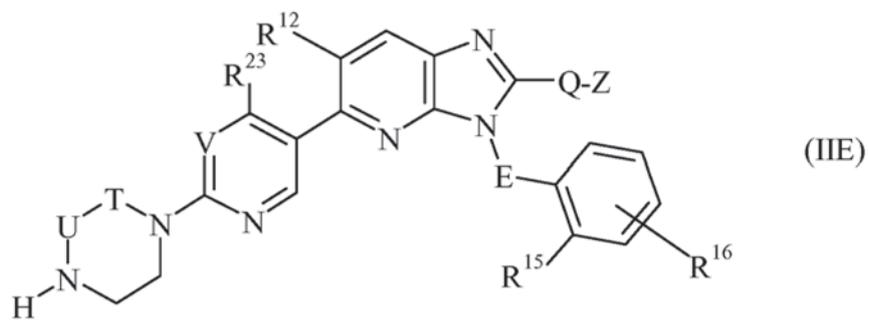
Adecuadamente, R²³ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

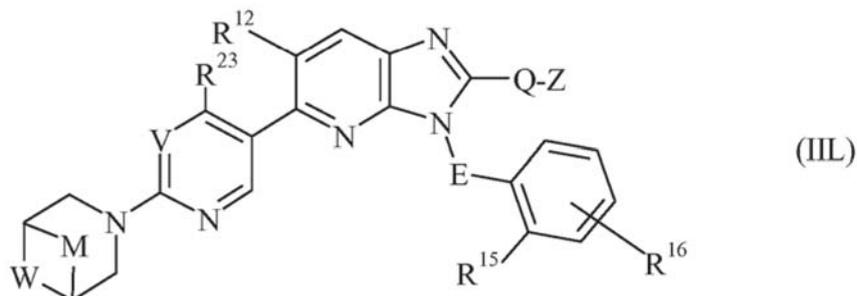
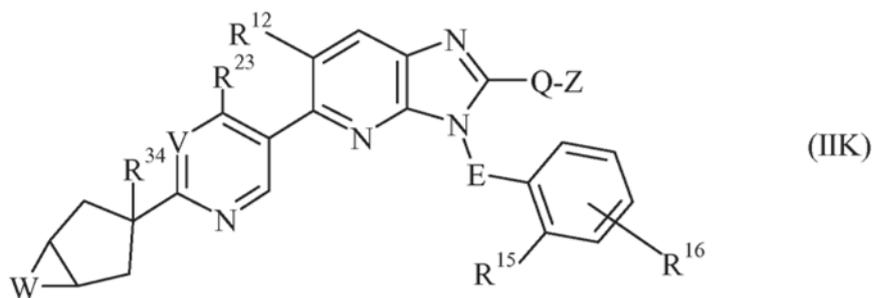
Normalmente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

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

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







en donde

- 5 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 U representa C(O) o S(O)₂;
 W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁵), N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquil (C₁₋₆)-sulfonilalquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);
 10 R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [(alquil C₁₋₆)]-[N-alquilo (C₁₋₆)]sulfoximinilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω;
 R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino o carboxi;
 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆) o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆); y
 V, E, Q, Z, R⁵, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R²³ y Ω son como se han definido anteriormente.

25 A continuación se exponen diversas realizaciones y aspectos de compuestos de las fórmulas (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIL) anteriores como se desvelan en el presente documento. En una primera realización, T representa -CH₂-. En una segunda realización, T representa -CH₂CH₂-.

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

30 En general, W representa O, S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).

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

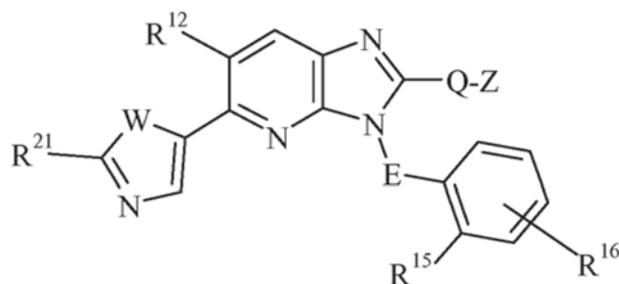
35 En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa S(O)(NR⁵). En una sexta realización, W representa N(R³¹). En una séptima realización, W representa C(R³²)(R³³).

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

40 Normalmente, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

- Los valores típicos de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 5 En general, R³² representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω.
- 10 Normalmente, R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [(alquil C₁₋₆)]*N*-alquilo (C₁₋₆)sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilaminosulfonilo (C₂₋₆), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.
- 15 Los valores típicos de R³² incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metilsulfonilo, formilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo e hidroxioxadiazolilo.
- 20 En una realización particular, R³² representa hidroxilo.
- En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.
- 25 En general, R³³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.
- Adecuadamente, R³³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- Los valores seleccionados de R³³ incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, amino y carboxi.
- 30 Los valores seleccionados de R³³ incluyen hidrógeno y metilo.
- En una primera realización, R³³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³³ representa flúor. En una tercera realización, R³³ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R³³ representa metilo. En un segundo aspecto de esa realización, R³³ representa etilo. En un tercer aspecto de esa realización, R³³ representa isopropilo. En una cuarta realización, R³³ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R³³ representa hidroxilo. En una sexta realización, R³³ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R³³ representa hidroximetilo. En una séptima realización, R³³ representa alcoxilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³³ representa metoxi. En una octava realización, R³³ representa amino. En una novena realización, R³³ representa carboxi.
- 35 En una primera realización, R³⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa flúor. En una tercera realización, R³⁴ representa haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa fluorometilo. En una cuarta realización, R³⁴ representa hidroxilo. En una quinta realización, R³⁴ representa alcoxilo C₁₋₆, especialmente metoxi. En una sexta realización, R³⁴ representa alquiltio C₁₋₆, especialmente metiltio. En una séptima realización, R³⁴ representa alquilsulfonilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilo. En una octava realización, R³⁴ representa alquilsulfonilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R³⁴ representa amino. En una décima realización, R³⁴ representa alquilamino C₁₋₆, especialmente metilamino. En una undécima realización, R³⁴ representa dialquilamino (C₁₋₆), especialmente dimetilamino. En una duodécima realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆), especialmente acetilamino. En una decimotercera realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilaminometilo.
- 50 Normalmente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆).
- Los valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.
- 60 Los valores particulares de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo y acetilaminometilo.
- Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.
- 65 En el presente documento también se desvelan compuestos de fórmula (IIM) 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:



(IIM)

- 5 en donde
E, Q, Z, W, R¹², R¹⁵, R¹⁶ y R²¹ son como se han definido anteriormente.
- 10 Con referencia específica a la fórmula (IIM), la parte W es adecuadamente O, S o N-R³¹, especialmente S o N-R³¹.
- 15 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 cocrystalos de los mismos.
- 20 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.
- 25 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).
- 35 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.
- 40 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).
- 45 Los trastornos metabólicos incluyen diabetes (incluyendo diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes juvenil), dislipidemia y síndrome metabólico.
- 50 Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), vascularización (incluyendo vascularización corneana y neovascularización),

oclusión de la vena retiniana y diversas formas de uveítis y queratitis.

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas con el cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno 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 variedades de leucemia incluyen leucemia de linfocitos T linfoblásticos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia por tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome de mielodisplasia, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no 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).

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

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

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes 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.

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

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

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

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

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

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

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

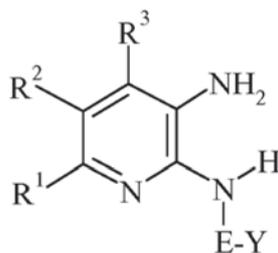
Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico,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

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

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

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 hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal carboxilato del mismo (por ejemplo, una sal carboxilato con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de fórmula (III):



(III)

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

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

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

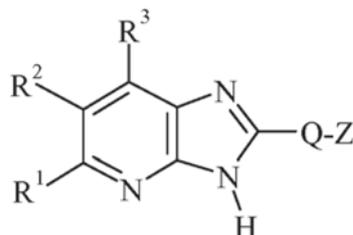
El producto obtenido de este modo se trata adecuadamente con un ácido, idealmente un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico, o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, normalmente a una temperatura

elevada.

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

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

10 En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (IV):



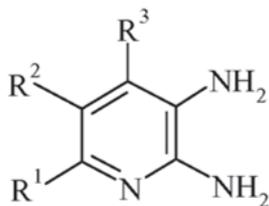
(IV)

15 en donde Q, Y, Z, 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.

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

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

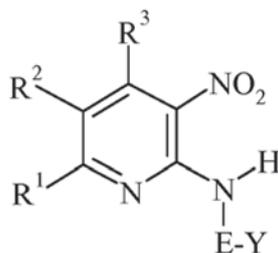
25 Los intermedios de fórmula (IV) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal carboxilato de los mismos (por ejemplo, una sal carboxilato con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de fórmula (V):



(V)

30 en donde Q, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre compuesto (III) y un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal carboxilato del mismo.

35 Los intermedios de fórmula (III) anteriores pueden prepararse reduciendo un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

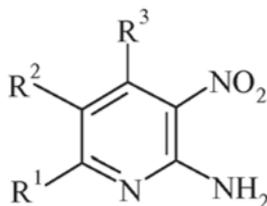
en donde E, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

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

- 10 Como alternativa, la reducción del compuesto (VI) puede efectuarse por tratamiento con hierro o cinc elemental, normalmente a una temperatura elevada en presencia de cloruro de amonio.

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

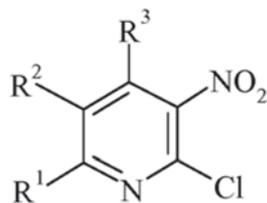
- 15 Los intermedios de fórmula (VI) en donde E representa un enlace covalente o una cadena alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

- 20 en donde E¹, Y, R¹, R², R³ y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (IV) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

- 25 Como alternativa, los intermedios de fórmula (VI) 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 (VIII):



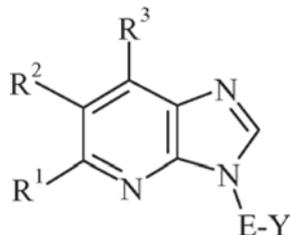
(VIII)

- 30 en donde E¹, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

- 35 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida o un nitrilo orgánico tal como acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidruro sódico o carbonato potásico.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) anterior, en donde Q corresponde a un grupo de fórmula -CH(OH)-Q¹-, pueden prepararse mediante un proceso que comprende la reacción de un aldehído de fórmula OHC-Q¹-Z con un compuesto de fórmula (IX):

5



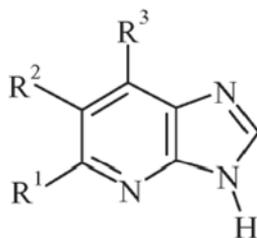
(IX)

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

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

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

15

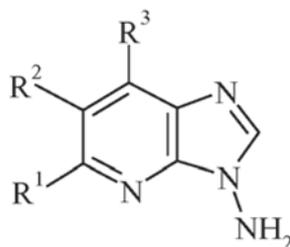


(X)

- 20 en donde E¹, Y, R¹, R², R³ y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (IV) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

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

- 25 Los intermedios de fórmula (IX) anteriores en donde E representa -N(H)- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L²-Y con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

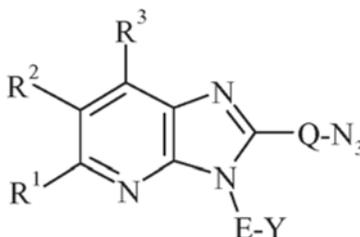
- 30 en donde Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, y L² representa un grupo saliente adecuado; en presencia de un catalizador de metal de transición.

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

- 35 Un catalizador de metal de transición adecuado para su uso en la reacción anterior es

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), en cuyo caso la reacción se realiza convenientemente en presencia de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, normalmente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

5 En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Z representa un resto 1*H*-[1,2,3]triazol-1-ilo, opcionalmente sustituido en la posición 4, pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula $\text{H-C}\equiv\text{C-R}^2$ con un compuesto de fórmula (XII):

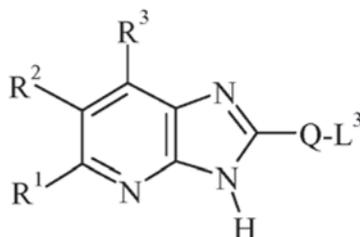


(XII)

10 en donde E, Q, Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, y R^2 representa un sustituyente opcional en Z.

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

20 Los intermedios de fórmula (XII) anteriores en donde E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

25 en donde Q, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, y L^3 representa un grupo saliente adecuado; con azida sódica; seguido de reacción del compuesto resultante con un compuesto de fórmula $\text{L}^1\text{-E}^1\text{-Y}$ en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre compuesto (IV) y un compuesto de fórmula $\text{L}^1\text{-E}^1\text{-Y}$.

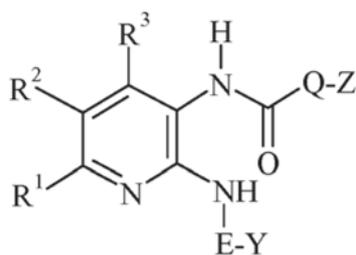
El grupo saliente L^3 es normalmente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro.

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

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Q representa -S- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-S-Z con un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente.

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

40 En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula (XIV):

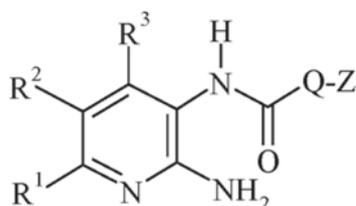


(XIV)

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

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

Los intermedios de fórmula (XIV) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un derivado de aldehído de fórmula Y-E²-CHO con un compuesto de fórmula (XV):



(XV)

10

en donde Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, y -E²-CH₂- corresponde a un grupo E como se ha definido anteriormente; en presencia de un agente reductor.

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

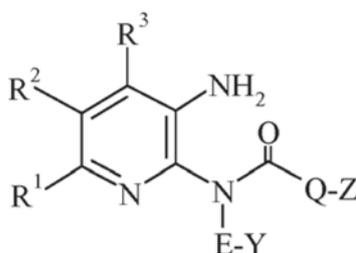
En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde -Q-Z representa dimetilamino pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con cloruro de (diclorometileno)dimetilamonio.

20

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

25

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

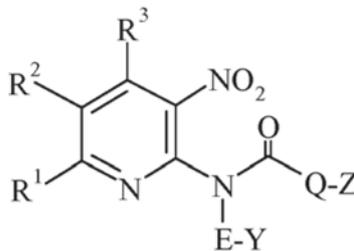
30

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

La reacción de ciclación se efectúa convenientemente calentando compuesto (XVI) en anhídrido acético, después ácido acético.

35

Los intermedios de fórmula (XVI) anteriores pueden prepararse reduciendo un compuesto de fórmula (XVII):

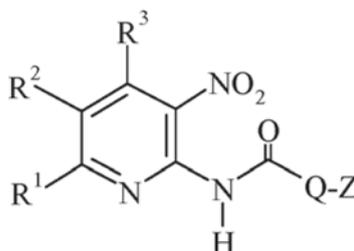


(XVII)

- 5 en donde E, Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reducción de compuesto (VI).

Los intermedios de fórmula (XVII) 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 L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (XVIII):

10



(XVIII)

15

en donde E¹, Q, Y, Z, R¹, R², R³ y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (IV) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

Los intermedios de fórmula (XVIII) anteriores pueden prepararse calentando un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido anteriormente con un anhídrido de fórmula (Z-Q-CO)₂O, adecuadamente en presencia de ácido acético y un ácido mineral tal como ácido sulfúrico.

20

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

25

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (V), (VII), (VIII), (X), (XI), (XIII) y (XV) pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

30

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

35

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) en donde -Q-Z representa -CH₂OH puede arilarse en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con el hidróxido de heteroarilo o arilo adecuado. 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 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

45

- 5 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 convertirse en el compuesto sustituido con difluor 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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 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).
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 Un compuesto de fórmula (I) sustituido con amina (-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 alquil C₁₋₆-sulfoniloxi, 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.
- 45 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).
- 50 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.
- 55 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.
- 60 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, 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
- 65

5 un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno]paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano o tris(dibencilidenoacetona)paladio(0), y una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, o fosfato potásico.

10 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 tosilo 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(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador 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.

20 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 alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido mediante tratamiento con un derivado de alquino adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxibut-3-ina. La reacción se completa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), normalmente en presencia de yoduro de cobre (I) y una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

30 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'*-tetrametiletlenodiamina (TMEDA).

35 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(*ortho*-tolil)fosfina.

40 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.

45 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.

50 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).

60 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.

65 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.

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.

5 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.

10 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.

15 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 peryodinato 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.

20 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo (XPhos) o 2,2-bis(difenilfosfino)-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.

25 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.

30 Un compuesto de fórmula (IIB), en donde R²¹ representa etenilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con vinil trifluoroborato potásico. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), y una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

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

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

45 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.

5 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 quirál adecuado, por ejemplo una base quirál. 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
10 quirál. Además, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quirál 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
15 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, 3ª 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 compuestos.

25 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
30 continuación.

Ensayo de polarización de fluorescencia

Preparación del compuesto (A)

35 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

45 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
50 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 la liofilización, 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
60 preparativa.

Inhibición de la unión de conjugados de fluorescencia a TNF α

65 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 CI₅₀ utilizando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

5 Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia, se descubrió que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos mostraban valores de CI₅₀ de 50 mM o mejores.

Ensayo de gen indicador

10 *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 CE₅₀ 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 CI₅₀ calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

25 Cuando se somete a ensayo en el ensayo de gen indicador, se descubrió que determinados compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de CI₅₀ de 50 mM o mejores.

30 Ejemplos

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

Abreviaturas

| | |
|--|--------------------------------|
| DCM: diclorometano | THF: tetrahidrofurano |
| EtOH: etanol | EtOAc: acetato de etilo |
| MeOH: metanol | DMSO: dimetilsulfóxido |
| DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida | HOBT: 1-hidroxibenzotriazol |
| DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina | PTSA: ácido p-toluenosulfónico |
| TBAF: fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio | LDA: diisopropilamida de litio |
| HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-6]piridinio | |
| EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida | |
| Pd(PPh ₃) ₄ : tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) | |
| Pd-118: dicloro[1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfina)ferroceno]paladio(II) | |
| Pd ₂ (dba) ₃ : tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) SiO ₂ : | M: masa |
| sílice | |
| h: hora | |
| HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento | |
| CLEM: Cromatografía líquida Espectrometría de masas | TR: tiempo de retención |
| IEN+: Ionización positiva con electronebulización | |

35 Nomenclatura

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

40 Condiciones analíticas

HPLC analítica

Método A

45 Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 100 mm, columna de 3 mm)
Caudal: 0,6 ml/minuto

Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico/agua
 Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 ml
 Temperatura de la columna: 40 °C
 longitud de onda de detección UV: 215 nm
 Eluyente: 0,00-5,00 minutos, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B;
 5,00-5,40 minutos, 100 % de disolvente B; 5,40-5,42 minutos, gradiente constante del 100 % de disolvente B al 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 5,42-7,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Método B

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, columna de 3 mm)
 Caudal: 1,0 ml/minuto
 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico/agua
 Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 ml
 longitud de onda de detección UV: 215 nm
 Eluyente: 0,00-2,50 minutos, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B;
 2,50-2,70 minutos, 100 % de disolvente B; 2,71-3,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

5 Método C

Columna: Phenomenex, Gemini C18 (2,0 mm x 100 mm, columna de 3 mm)
 Caudal: 0,5 ml/minuto
 Disolvente A: hidrogenocarbonato de amonio 2 mM en agua
 Disolvente B: acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 ml
 Temperatura de la columna: 50 °C
 longitud de onda de detección UV: 215 nm
 Eluyente: 0,00-5,50 minutos, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B;
 5,50-5,90 minutos, 100 % de disolvente B.

Detección por EM usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

Detección de UV usando matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

10

INTERMEDIO 1

6-Cloro-N-[(2,5-diclorofenil)metil]-3-nitropiridina-2-amina

15 A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (5,0 g, 25,9 mmol) y 2,5-diclorobencilamina (5,5 g, 4,2 ml) en tolueno (20 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,9 g, 33,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM al 100 %), produciendo el *compuesto del título* (8,3 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,16 (t, J 6,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,35 (dd, J 8,5; 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J 8,6 Hz, 1H), 4,72-4,69 (m, 2H). CLEM (IEN⁺) 334,0 (M+H)⁺, TR 1,71 minutos (Método B).

20

INTERMEDIO 26-Cloro-N²-[(2,5-diclorofenil)metil]piridina-2,3-diamina

5 Se añadió cinc (5,1 g, 78,0 mmol) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) a una solución agitada de *Intermedio 1* (8,7 g, 26,0 mmol) en EtOH (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución acuosa 2M de NaOH (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-5 % de EtOAc/DCM), produciendo el *compuesto del título* (5,8 g, 74 %) en forma de un sólido de color morado. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,49 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 3H), 6,76 (d, *J*7,7 Hz, 1H), 6,42 (d, *J*7,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,55 (d, *J* 5,6 Hz, 2H). CLEM (IEN⁺) 304,0 (M+H)⁺, TR 1,54 minutos (Método B).

INTERMEDIOS 3Ácido 2-(4-formilfenoxi)acético

20 A una solución de 4-dihidroxibenzaldehído (10,0 g, 82,0 mmol) en acetona (150 ml) se le añadió carbonato potásico (24,9 g, 180,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos. Se añadió lentamente ácido bromoacético (12,0 g, 86,0 mmol), en porciones, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (200 ml). La mezcla de reacción se dividió con EtOAc (2 x 200 ml) y la capa acuosa extraída combinada se ajustó a pH 2 con HCl 6N. La capa acuosa se dividió con EtOAc (2 x 400 ml), después las capas orgánicas se lavaron con agua (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con isohexano para producir el *compuesto del título* (13,5 g, 91 %) en forma de un sólido de color crema. δ_{H} (d₆-DMSO) 13,12 (s a, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 4,83 (s, 2H).

INTERMEDIO 4Ácido 2-(4-carbamoilfenoxi)acético

30 A una solución de *Intermedio 3* (1,9 g, 10,3 mmol) en ácido fórmico (50 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,1 g, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se trituró con isohexano y se filtró. El sólido de color crema resultante se suspendió en *terc*-butanol (50 ml), después se añadió hidróxido potásico (2,3 g, 41,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se dividió con EtOAc (2 x 100 ml) y la capa acuosa extraída combinada se ajustó a pH 2 con HCl 6N. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* (1,6 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,84-7,81 (m, 3H), 7,17 (s a, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 4,74 (s, 2H). CLEM (IEN⁺) 196,0 (M+H)⁺, TR 0,30 minutos (Método B).

INTERMEDIO 55-Cloro-3-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-b]piridina

45 Una solución de *Intermedio 2* (0,4 g, 1,3 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 140 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se trató con solución acuosa 2M de NaOH (5 ml) y se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-10 % de MeOH/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,6 g, 14 %) en forma de un sólido de color crema. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,08 (d, *J*8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*2,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). CLEM (IEN⁺) 328,0 (M+H)⁺, TR 1,51 minutos (Método B).

INTERMEDIO 66-Cloro-N-[(2,5-dimetilfenil)metil]-3-nitropiridin-2-amina

55 Una suspensión de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (5 g, 25,9 mmol) en tolueno (25 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con 2,6-dimetilbencilamina (4,2 g, 31 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,04 g, 26 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (dos porciones de 100 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con DCM (50 ml) y MeOH (20 ml), después se lavaron con salmuera (dos porciones de 70 ml cada una), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El sólido de color amarillo en bruto resultante se trituró con diisopropil éter para proporcionar un sólido de color amarillo en bruto (6,1 g). Una porción del material en bruto (800 ml) se trituró adicionalmente con diisopropil éter para proporcionar el *compuesto del título* (729 mg) en forma de un sólido de color

amarillo. HPLC-EM (pH 10): MH+ *m/z* 292,3, TR 1,70 minutos.

INTERMEDIO 7

5 6-Benciloxi-N-[(2,5-dimetilfenil)metil]-3-nitropiridin-2-amina

Una solución de alcohol bencílico (354 g, 3,4 mmol) en DMF (4 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) (136 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de *Intermedio 6* (500 mg, 1,71 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (cuatro porciones de 50 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró con diisopropil éter para proporcionar el *compuesto del título* (429 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 9,13 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,30 (s, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

INTERMEDIO 8

6-Benciloxi-N²-[(2,5-dimetilfenil)metil]piridina-2,3-diamina

Una suspensión de *Intermedio 7* (420 mg, 11,6 mmol) en etanol (40 ml) se trató con cloruro de amonio (solución acuosa saturada, 5 ml), seguido de polvo de cinc (303 mg, 4,64 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de celite mientras estaba caliente, después se concentró al vacío, para proporcionar un sólido de color marrón en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 9

Ácido 2-[(6-carbamoilpiridin-3-il)oxi]acético

Se suspendió éster metílico del ácido 5-hidroxipiridina-2-carboxílico (5 g, 32 mmol) en NH₃ 7M en MeOH (40 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h en un reactor a alta presión. El disolvente se evaporó. El sólido oscuro resultante (4,54 g) se disolvió en DMF (32 ml) y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,37 g, 33,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (5,2 ml, 35,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se añadió agua (20 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó. El material resultante (3,73 g) se agitó en HCl 4M en 1,4-dioxano (30 ml) durante 5 h a temperatura ambiente. Una porción (20 %) del 1,4-dioxano se retiró al vacío y la suspensión se diluyó con dietil éter (30 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de sal de HCl (3,8 g, 61 %), que no se purificó adicionalmente y se usó en bruto en etapas posteriores.

INTERMEDIO 10

40 3-[(2,5-Dimetilfenil)metil]imidazo[4,5-b]piridina

A una solución de 1H-imidazo[4,5-b]piridina (1,9 g, 16 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron 2-(clorometil)-1,4-dimetilbenceno (2,6 g, 17 mmol) y carbonato potásico (4,8 g, 35 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en DCM, seguido de cromatografía preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (0,9 g, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN⁺) (M+H)⁺ 238, TR 1,83 minutos (Método A).

INTERMEDIO 11

55 6-Cloro-3-nitro-N-[(1R)-1-feniletil]piridin-2-amina

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1 g, 5,2 mmol) en THF (15 ml) se le añadió (1 R)-1-feniletanamina (0,7 ml, 5,2 mmol). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el *compuesto del título* (760 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,56 (d, J 6,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J 14,9 Hz, 1H), 7,57-7,23 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,52 (d, J 8,6 Hz, 1H), 5,41 (c, J 14,1 Hz, 1H), 1,57 (d, J 6,9 Hz, 3H). CLEM (IEN⁺) (M+H)⁺ 278, TR 1,66 minutos (Método A).

INTERMEDIO 12

6-(1-Metilpirazol-4-il)-3-nitro-N-[(1R)-1-feniletil]piridina-2-amina

A una solución de *Intermedio 11* (460 mg, 1,67 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron ácido 1-metilpirazol-4-bórico (24 mg, 2,0 mmol) y Pd-118 (5 mg, 0,005 mmol), seguidos de solución acuosa 2M de Na₂CO₃ (2 ml). La mezcla se desgasificó en nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua, se lavó cuatro veces con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (48 mg, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,69 (d, J 5,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 6,77 (d, J 8,7 Hz, 1H), 5,58-5,32 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,68 (d, J 6,9 Hz, 3H). CLEM (IEN⁺) (M+H)⁺ 324, TR 1,53 minutos (Método A).

INTERMEDIO 136-(1-Metilpirazol-4-il)-N²-[(1R)-1-feniletil]piridina-2,3-diamina

A una solución de *Intermedio 12* (480 mg, 1,5 mmol) en etanol (5 ml) y ácido clorhídrico (solución acuosa al 10 %, 2,5 ml) se le añadió cloruro de estaño (1,24 g, 4,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con solución acuosa 2N de hidróxido sódico (20 ml). Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto (400 mg, 75 %) se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (IEN⁺) (M+H)⁺ 294, TR 1,28 minutos (Método A).

INTERMEDIO 14

25

2,2-Dimetilpropanoato de 2,2-dicloro-3-oxociclobutilo

A una mezcla agitada de pivalato de vinilo (30 g, 234 mmol) y cinc (31 g, 474 mmol) en dietil éter (250 ml) se le añadió una solución de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (34 ml, 304 mmol) en dietil éter (250 ml), gota a gota durante 2,5 h en un baño de agua, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 15 °C y 30 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó a través con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), después se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (68 g, 97 %) en forma de un líquido de color naranja. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 5,40 (dd, J 8,4, 6,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, J 18,9; 8,4 Hz, 1H), 3,39 (dd, J 18,9; 6,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

INTERMEDIO 152,2-Dimetilpropanoato de 3-oxociclobutilo

Se añadió cinc (74 g, 1,1 mol) a ácido acético (200 ml) con agitación y la suspensión se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota *Intermedio 14* (68 g, 228 mmol) en ácido acético (300 ml) durante 2 h. Después de que se completase la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h, después se filtró y se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se diluyó con EtOAc (800 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 250 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 250 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en (SiO₂, 0-10 % de EtOAc en heptano), produciendo el *compuesto del título* (11 g, 28 %) en forma de un aceite incoloro transparente. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 5,26-5,19 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

INTERMEDIO 16

50

2,2-Dimetilpropanoato de 3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo

Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (16,7 g, 58,8 mmol) en DCM (200 ml) con agitación y la mezcla se enfrió a -78 °C en N₂. Se añadió n-butil-litio en hexano (2,5M, 23,5 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C. El *intermedio 15* (10 g, 58,8 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió en un baño de hielo seco y se añadió en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, después se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-30 % de EtOAc en heptano), produciendo el *compuesto del título* (7,6 g, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,78 (s, 2H), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

INTERMEDIO 171-(5-Bromopirimidin-2-il)ciclobutano-1,3-diol

Se disolvió *Intermedio 16* (6 g, 16,4 mmol) en MeOH (120 ml) y se añadió K₂CO₃ (11,3 g, 82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (2,94 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,98 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,08 (d, J 6,2 Hz, 1H), 4,09-3,92 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 2H).

INTERMEDIO 18

10 3-(5-Bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiciclobutan-1-ona

A una solución agitada de *Intermedio 17* (2 g, 8,1 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (4,1 g, 9,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y la suspensión resultante se diluyó con DCM (100 ml), después se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (100 ml) y después los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 0-30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (1,37 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,04 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,37-3,21 (m, 2H).

20 **INTERMEDIO 19**

3-(5-Bromopirimidin-2-il)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]ciclobutan-1-ona

Se disolvió *Intermedio 18* (1,37 g, 5,64 mmol) en DMF anhidra (20 ml) con agitación en N₂ y se enfrió a 0 °C. Se añadió 1H-Imidazol (1,9 g, 28,18 mmol), seguido de terc-butil(cloro)-dimetilsilano (2,0 g, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 0-20 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (1,6 g, 79 %) en forma de un aceite de color naranja pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,06 (s, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO 20

3-(5-Bromopirimidin-2-il)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-metilciclobutan-1-ol

Se disolvió *Intermedio 19* (1,35 g, 3,78 mmol) en dietil éter anhidro (40 ml) en N₂ con agitación y la mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió bromuro de metilmagnesio en dietil éter (3M, 2,52 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 0-100 % de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (1,19 g, 84 %) en forma de un aceite transparente. Isómero principal (abundancia del -70 %): δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), -0,14 (s, 6H). Isómero secundario (abundancia del -30 %): δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 2H), 2,78-2,63 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

45 **INTERMEDIO 21**

2-[5-(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol

Preparado a partir de 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (4,19 g, 15,85 mmol), 6-bromo-3-nitropiridin-2-amina (3,00 g, 13,21 mmol), carbonato de cesio (6,45 mg, 19,82 mmol), solución de 1,4-dioxano/agua (9:1,50 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (483,3 mg, 5 % molar) de acuerdo con el *Método A* para proporcionar el *compuesto del título* (3,03 g, 73 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,31 (s, 2H), 8,57 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 1,89 (s a, 1H), 1,64 (s, 6H). CLEM (IEN⁺) 276,14 (M+H)⁺, TR 3,54 minutos.

55 **INTERMEDIO 22**

N-[6-[2-(1-Hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-3-nitropiridin-2-il]acetamida

A una solución de *Intermedio 21* (3,47 g, 10,1 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadieron anhídrido acético (10 ml) y ácido sulfúrico (260 ml, 4,88 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó con DCM (150 ml). El filtrado se neutralizó mediante solución acuosa saturada de NaHCO₃, después la mezcla se dividió y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH 99,5:0,45:0,05), produciendo el *compuesto del título* (1,5 g, 47 %). CLEM (IEN⁺) 318,22 (M+H)⁺, TR 4,10 minutos.

INTERMEDIO 23 (MÉTODO B)*N*-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-*N*-{6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-3-nitropiridin-2-il}acetamida

- 5 A una suspensión de *Intermedio 22* (200 mg, 0,5043 mmol) y bromuro de 2-(difluorometoxi)bencilo (153 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadieron DMF (0,4 ml) y Cs₂CO₃ (328,6 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml), después se secaron sobre
- 10 MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN⁺) 474,0 (M+H)⁺, TR 3,14 minutos.

INTERMEDIO 24

- 15 *N*-{3-Amino-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina-5-il]piridina-2-il}-*N*-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}acetamida

Se añadió Pt/C 5 % de tipo 5R163 (5,08 mg, 2 % en peso) a una solución de *Intermedio 23* (254 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (1,1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente en H₂ (0,5 MPa (5 bar)). La solución se filtró a través de filtros Whatman 45m, después se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* (239 mg, cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN⁺) 444,0 (M+H)⁺, TR 2,79 minutos.

20

INTERMEDIO 25[2-Bromo-6-(difluorometoxi)fenil]metanol

- 25 Se disolvió 2-bromo-6-(difluorometoxi)benzaldehído (12,0 g, 47,8 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -15 °C, después se añadió borohidruro sódico (1,81 g, 47,8 mmol) cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se trató con NH₄Cl y se dividió con EtOAc. Las capas orgánicas se extrajeron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, produciendo el *compuesto del título* (12,46 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color marrón. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,53 (d, *J* 8,0; 1,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* 8,2; 0,7 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* 74,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,61 (s, 2H).
- 30

INTERMEDIO 26

- 35 1-Bromo-2-(bromometil)-3-(difluorometoxi)benceno

Se disolvió *Intermedio 25* (12,46 g, 49,24 mmol) en DMF (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron tetrabromuro de carbono (24,49 g, 73,86 mmol) y trifenilfosfina (19,37 g, 73,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se trató con agua y se dividió. La capa orgánica se extrajeron y se secaron sobre MgSO₄, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, 0-20 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (15,41 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color marrón. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,57 (dd, 0, 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,34 (t, 0; 73,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, 0, 8,3, 0,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H).

40

INTERMEDIO 27

- 45 *N*-{[2-Bromo-6-(difluorometoxi)fenil]metil}-*N*-{6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-3-nitropiridin-2-il}acetamida

Preparado a partir de *Intermedio 22* (900 mg, 2,84 mmol), *Intermedio 26* (1,19 mg, 3,69 mmol), acetonitrilo (25 ml), DMSO (2,3 ml) y Cs₂CO₃ (1,85 mg, 5,67 mmol) de acuerdo con el *Método B* para proporcionar el *compuesto del título* (911 mg, 52 %). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,49 (s, 2H), 8,59 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 8,56 (t, *J* 5,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* 5,8, 5,0 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* 73,3 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* 5,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,74 (s, 6H). CLEM (IEN⁺) 552,0/554,0 (M+H)⁺, TR 5,60 minutos.

50

INTERMEDIO 28

- 55 6-Cloro-*N*-{[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil}-3-nitropiridin-2-amina

Se añadió carbonato potásico (19,10 g, 138,2 mmol) a una suspensión de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (25 g, 125,65 mmol) y [2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-metanamina (26,42 g, 138,22 mmol) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El sólido cristalino resultante se recogió en una cantidad mínima de dietil éter y se filtró, después se lavó con una pequeña cantidad de dietil éter y se secó, produciendo el *compuesto del título* (27 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,79 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,28 (t, 7; 76 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* 5,7 Hz, 2H). CLEM (IEN⁺) 348,0 (M+H)⁺, TR 1,54 minutos.

60

65

INTERMEDIO 296-Cloro-N²-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil]piridina-2,3-diamina

- 5 Una mezcla de *Intermedio 28* (25 g, 71,90 mmol) y Pt al 5 %/C 163 (2,5 g, 10 % en peso) en EtOAc (350 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con hidrógeno, después se hidrogenó a presión normal a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió más catalizador (0,5 g), después la mezcla de reacción se desgasificó y se hidrogenó durante 18 h adicionales. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de celite-sílice, lavando con EtOAc. El residuo se cristalizó en dietil éter/hexano y se filtró, después se lavó con hexano/dietil éter (2:1) y se secó, produciendo el
- 10 *compuesto del título* (22,4 g, 98 %) en forma de un sólido de color verde. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,44 (m, 1H), 7,25 (t, 7; 76 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,69 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,40 (d, 77,7 Hz, 1H), 5,97 (t, 74,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,46 (d, 74,0 Hz, 2H). CLEM (IEN⁺) 318,0 (M+H)⁺, TR 1,47 minutos.

INTERMEDIO 305-Cloro-3-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil]-2-metilimidazo[4,5-d]-piridina

- 15 Se dividió *Intermedio 29* (20 g, 62,95 mmol) en lotes (4x5 g). Cada lote se disolvió en ácido acético (25 ml) y se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 8 h. Los lotes se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de celite/gel de sílice (EtOAc) y se concentró al vacío. El sólido de color marrón se suspendió en dietil éter y se filtró, después se lavó con dietil éter y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (12,5 g, 58 %) en forma de un sólido de color marrón claro. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,96 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,47 (s, 2H). CLEM (IEN⁺) 342 (M+H)⁺, TR 1,44 minutos.

INTERMEDIO 313-[terc-Butil(dimetil)silil]oxi-3-[5-(3-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil)-2-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il)]pirimidin-2-il]-1-metilciclobutanol

- 20 Una mezcla de *Intermedio 20* (200 mg, 0,53 mmol), bis(pinacolato)diboro (166,5 mg, 0,64 mmol) y acetato potásico (162,6 mg, 1,607 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con argón. Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (12,38 mg, 0,016 mmol, 3 % molar) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de argón durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (2,5 ml), seguido de *Intermedio 30* (201,3 mg, 0,59 mmol) y carbonato sódico (113,6 mg, 1,07 mmol). La mezcla se purgó con argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (9,81 mg, 0,03 mmol, 2 % molar) y tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (6,22 mg, 0,02 mmol, 4 % molar). La mezcla de reacción se calentó en argón durante 3 h a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml), después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución acuosa saturada de NH₄Cl
- 35 y solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptano), produciendo el *compuesto del título* (215 mg, 67,0 %). CLEM (IEN⁺) 600,0 (M+H)⁺, TR 2,97 minutos.

INTERMEDIO 323-Bromo-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído

- 40 A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno (25 g, 121,9 mmol) en THF (250 ml) a -78 °C se le añadió LDA (solución 2M en THF; 73,2 ml, 146,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió DMF (11 ml, 146,34 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de 0-20 % de EtOAc en hexano), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo pálido (25,5 g, 89 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 10,38 (s, 1H), 7,67 (t, J 8,35 Hz, 1H), 6,72 (d, J 9,03 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

INTERMEDIO 333-Bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído

- 50 A una solución de *Intermedio 32* (50 g, 215,5 mmol) en DCM seco (300 ml) a -50 °C se le añadió tribromuro de boro (solución 1M en DCM; 646 ml, 646 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 30 minutos, después se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se concentró al vacío, para producir el *compuesto del título* (40 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 11,44 (s, 1H), 10,23-10,38 (m, 1H), 7,63 (t, J 8,35 Hz, 1H), 6,73 (d, J 9,03 Hz, 1H).

INTERMEDIO 34**3-Bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzaldehído**

5 A una solución de *Intermedio 33* (40 g, 183,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 0 °C se le añadieron KOH acuoso (61,6 g, 1100 mmol) y [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (52,2 ml, 293,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se inactivó con agua. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de 0-5 % de EtOAc en hexano), produciendo el *compuesto del título* (20 g, 41 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 10,34 (s, 1H), 7,78 (t, J 8,13 Hz, 1H), 6,98-7,08 (m, 1H), 6,42-6,85 (m, 1H).

INTERMEDIO 35**[3-bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]metanol**

15 A una solución de *Intermedio 34* (20 g, 74,6 mmol) en MeOH (200 ml) a -15 °C se le añadió borohidruro de sodio (2,76 g, 74,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 20 minutos, después se inactivó con agua helada y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (17,5 g, 87 %) en forma de un aceite transparente. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,47-7,57 (m, 1H), 6,91 (d, J 8,58 Hz, 1H), 6,38-6,78 (m, 1H), 4,80 (s, 2H).

INTERMEDIO 36**1-Bromo-3-(bromometil)-4-(difluorometoxi)-2-fluorobenceno**

25 A una solución de *Intermedio 35* (17,5 g, 64,81 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C se le añadieron tetrabromuro de carbono (32,2 g, 97,22 mmol) y trifetilfosfina (25,5 g, 97,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se inactivó con agua helada. El residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se concentró al vacío, para producir el *compuesto del título* (16,3 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,53 (t, J 8,13 Hz, 1H), 6,92 (d, J 8,58 Hz, 1H), 6,37-6,79 (m, 1H), 4,55 (s, 2H).

INTERMEDIO 37**2-[5-(6-[3-Bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]metilamino)-5-nitropiridin-2-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol**

30 A una solución de *Intermedio 21* (2,52 g, 9,15 mmol) en acetonitrilo (73 ml) se le añadieron *Intermedio 36* (4,58 g, 13,72 mmol), DMF (7,3 ml) y Cs₂CO₃ (5,96 g, 18,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se concentró al vacío. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, produciendo el *compuesto del título* (4,8 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (IEN⁺) 528,0/530,0 (M+H)⁺, TR 3,14 minutos.

INTERMEDIO 38**2-[5-(5-Amino-6-[3-bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]metilamino)piridin-2-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol**

40 Se añadió Pt/C 5 % de tipo 5R163 (122 mg, 2 % en peso) a una solución de *Intermedio 37* (6,10 g, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (23 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente en H₂ (0,5 MPa (5 bar)). La solución se filtró a través de filtros Whatman 45m y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptano), produciendo el *compuesto del título* (2,95 g, 51 %). CLEM (IEN⁺) 498,0/500,0 (M+H)⁺, TR 3,16 minutos.

INTERMEDIO 39**N-[(5-Bromopiridin-2-il)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida**

50 A una suspensión de 5-bromo-2-(metilsulfenil)piridina (5 g, 22,8 mmol), MgO (3,68 g, 91,3 mmol), tetraquis(acetato-κO)dirrodio(Rh-Rh) (0,25 g, 0,570 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (5,16 g, 45,6 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se le añadió bis(acetiloxi)(fenil)-λ³-yodano (11,03 g, 34,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con DCM (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100 % de EtOAc en heptano), produciendo el *compuesto del título* (5,7 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM (IEN⁺)

332,0/334,0 (M+H)⁺, TR 1,27 minutos.

Ejemplo 1

5 4-((5-Cloro-3-((2,5-diclorofenil)metil)imidazo[4,5-d]piridin-2-il)metoxi)-benzamida

A una solución de *Intermedio 2* (2,9 g, 9,6 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron *Intermedio 4* (2,2 g, 11,3 mmol), EDCI (2,18 g, 11,5 mmol), HOBT (1,75 g, 11,3 mmol) y DIPEA (3,3 ml, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con salmuera (20 ml) y EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió PTSA (1,42 g, 8,2 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una solución acuosa 2M de NaOH (5 ml), después se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100 % de EtOAc/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,2 g, 5 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (d₆-DMSO) 8,28 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,57 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 8,6; 2,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (d, J 8,9 Hz, 2H), 6,58 (d, J 2,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,49 (s, 2H). CLEM (IEN⁺) 463,0 (M+H)⁺, TR 2,43 minutos (Método C).

Ejemplo 2 (Método A)

20 4-((3-((2,5-Diclorofenil)metil)-5-(piridin-4-il)imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi)benzamida

Un vial de microondas se cargó con una solución de *Ejemplo 1* (0,2 g, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). Se añadieron ácido piridin-4-ilborónico (0,05 g, 0,42 mmol) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (1 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 0,10 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos, después se calentó a 100 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas Biotage. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (1 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 8,68 (dd, J 5,1; 1,6 Hz, 2H), 8,33 (d, J 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J 8,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, J 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, J 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,92-6,89 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 5,57 (s, 2H). CLEM (IEN⁺) 504,0 (M+H)⁺, TR 2,14 minutos (Método C).

Ejemplo 3

35 3-((2,5-Diclorofenil)metil)-2-metil-5-(piridin-4-il)imidazo[4,5-6]piridina

Preparado a partir de *Intermedio 5* (0,06 g, 0,18 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (0,03 g, 0,22 mmol) de acuerdo con el *Método A* para proporcionar el *compuesto del título* (4 mg, 6 %). δ_H (d₆-DMSO) 8,66 (d, J 6,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J 8,3 Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,58 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). CLEM (IEN⁺) 371,0 (M+H)⁺, TR 2,17 minutos (Método C).

Ejemplo 4

45 5-Benciloxi-3-((2,5-dimetilfenil)metil)-2-metilimidazo[4,5-b]piridina

Una suspensión de *Intermedio 8* (400 mg, 1,2 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 días, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se concentró al vacío, después el residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y Na₂CO₃ (solución acuosa al 10 % p/v, 30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml), después los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración al vacío proporcionaron una goma en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con DCM:EtOAc (gradiente del 0 al 30 % de EtOAc) y trituración con diisopropil éter, para producir el *compuesto del título* (30 mg, 67 %) en forma de un polvo de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 7,90 (d, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,27-7,28 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CLEM (IEN⁺) 358,8 (M+H)⁺, TR 2,77 minutos (Método A).

Ejemplo 5

60 5-((5-Benciloxi-3-r(2,5-dimetilfenil)metil)imidazo[4,5-d]piridin-2-il)metoxi)-piridina-2-carboxamida

Una suspensión de *Intermedio 9* (470 mg, 2,4 mmol) en DCM (5 ml) se trató con DMF (2 ml), seguida de HATU (912 mg, 2,4 mmol) y DIPEA (420 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se trató con *Intermedio 8* (730 mg, 2,1 mmol) en DCM (5 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (dos porciones de 25 ml cada una), después las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se recogió en ácido acético (25 ml) y se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (60 ml)

y Na₂CO₃ (solución acuosa al 10 % p/v, 50 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM/EtOAc (mezcla 9:1, dos porciones de 50 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos porciones de 40 ml cada una), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (eluyendo con DCM/EtOAc, gradiente de 1:0 a 0:1), seguido de trituración con EtOAc, para producir el *compuesto del título* (180 mg, 17 %) en forma de un sólido de color pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,07-8,09 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). CLEM (IEN⁺) 494,8, TR 2,64 minutos (Método A).

10 Ejemplo 6

{3-[(2,5-Dimetilfenil)metil]imidazo[4,5-b]piridin-2-il}(fenil)metanol

A una solución de *Intermedio 10* (380 mg, 1,6 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se le añadió n-butil-litio 1,6 M en hexano (3,2 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se añadió benzaldehído (0,34 g, 3,2 mmol) en THF (2 ml) durante 1 minuto. Después de 10 minutos adicionales, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó tras veces con agua, después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en DCM, seguido de cromatografía preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (300 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CDCl₃) 8,33 (d, J 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 7H), 7,05-7,00 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,25 (dd, J_{AB} 16,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CLEM (IEN⁺) 344,0 (M+H)⁺, TR 2,24 minutos (Método C).

25 Ejemplo 7

{5-(1-Metilpirazol-4-il)-3-[(1R)-1-feniletil]imidazo[4,5-b]piridin-2-il}metanol

Una mezcla de *Intermedio 13* (400 mg, 1,36 mmol), ácido glicólico (125 mg, 1,6 mmol), HATU (573 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se volvió a recoger en ácido acético (5 ml) y se calentó a 140 °C durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se volvió a recoger en DCM y se lavó con solución acuosa 2M de NaOH. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se redisolvió en una mezcla de THF, metanol y solución acuosa 2M de NaOH, después la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:DCM, del 80 al 100 %) para proporcionar el *compuesto del título* (115 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CDCl₃) 8,00 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 6H), 6,22 (c, J 14,4, 7,0 Hz), 4,65 (dd, J 15,8; 5,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,25 (t, J 5,8 Hz, 1H), 2,11 (d, J 7,2 Hz, 3H). CLEM (IEN⁺) 334,0 (M+H)⁺, TR 1,64 minutos (Método C).

Ejemplo 8

2-[5-(3-[(2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-pirimidin-2-il]propan-2-ol

Se disolvió *Intermedio 24* (254 mg, 0,5728 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y se añadió anhídrido acético (0,06 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en ácido acético (2 ml) y se calentó a 150 °C durante 2 h. El ácido acético se extrajo con tolueno (3x5 ml). El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1,2 ml) y se enfrió en un baño de hielo, después se añadió solución acuosa de NaOH (1N, 0,25 ml). La mezcla se agitó durante una noche y se dejó calentar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en el volumen mínimo de acetonitrilo/agua (70:30), con una gota de DMSO y se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (10 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,33 (s, 2H), 8,08 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dt, J 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J 8,0; 1,0 Hz, 1H), 7,12 (td, J 7,7; 1,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,65 (t, J 7,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,64 (s, 6H). CLEM (IEN⁺) 426,30 (M+H)⁺, TR 2,35 minutos.

Ejemplo 9

2-[5-{3-[2-Bromo-6-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-pirimidin-2-il]propan-2-ol

Se añadió Pt/C 5 % de tipo 5R163 (2 mg, 2 % en peso) a una solución de *Intermedio 27* (100 mg, 0,181 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml, 5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se filtró a través de celite, se lavó con 1,4-dioxano y se concentró al vacío. El residuo se recogió en ácido acético (2 ml) y se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió anhídrido acético (0,02 ml, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 72 h.

El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se suspendió en ácido acético (1 ml) y se agitó a 100 °C durante 2 días, y después se calentó con irradiación de microondas durante 30 minutos a 150 °C. La solución se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x10 ml) y se recogió en DCM (10 ml). La solución orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (0,3 ml) y se enfrió en un baño de hielo antes de añadir NaOH (6,0 mg, 0,15 mmol) en agua (0,15 ml). Se dejó que la mezcla se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración y se lavó con diisopropil éter, produciendo el *compuesto del título* (3,5 mg, 4,0 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,24 (s, 2H), 8,01 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,31 (t, J 7,3 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). CLEM (IEN⁺) 504,0/506,0 (M+H)⁺, TR 2,39 minutos.

Ejemplo 10

2-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)-6-fluorobencil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol

Preparado a partir de *Intermedio 30* (1,50 g, 4,39 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (1,39 g, 5,26 mmol), Cs₂CO₃ (2,14 g, 6,58 mmol), 1,4-dioxano/agua (9:1, 25 ml) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (160,6 mg, 0,22 mmol, 5 % molar) de acuerdo con el *Método A* para proporcionar el *compuesto del título* (1,18 g, 60 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,31 (s, 2H), 8,01 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dt, J 7,8, 8,3 Hz, 1H), 7,04 (t, J 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,44 (t, J 7,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,66 (s, 6H). CLEM (IEN⁺) 444,0 (M+H)⁺, TR 2,26 minutos.

Ejemplo 11

cis-1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)-6-fluorobencil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}pirimidin-2-il)-3-metilciclobutano-1,3-diol

Se disolvió *Intermedio 31* (215 mg, 0,36 mmol) en THF seco (2 ml) y se añadió TBAF (1M en THF; 1,07 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de 0-10 % de MeOH en EtOAc), produciendo el *compuesto del título* (71 mg, 40,8 %). CLEM (IEN⁺) 486,0 (M+H)⁺, TR 2,01 minutos.

Ejemplo 12

2-(5-{3-[3-Bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobencil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol

Se disolvió *Intermedio 38* (250 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y se añadió anhídrido acético (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en ácido acético (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptano), produciendo el *compuesto del título* (175 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN⁺) 540,0/542,0 (M+H)⁺, TR 1,43 minutos.

Ejemplo 13

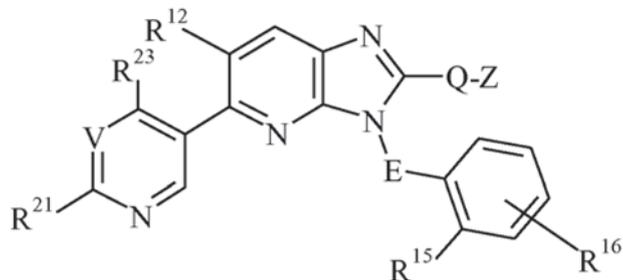
3-[2-(Difluorometoxi)-6-fluorobencil]-2-metil-5-[6-[S-(metil)sulfonimidoil]-piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Se disolvió *Intermedio 39* (150 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadieron bis(pinacolato)diboro (140 mg, 0,54 mmol), acetato potásico (134 mg, 1,35 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (23 mg, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió *Intermedio 30* (124 mg, 0,36 mmol) a la mezcla de reacción, con tri(*tert*-butil)(hidrido)fosfato(1-) (13,1 mg, 0,045 mmol), agua (0,22 ml), tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (3,8 mg, 0,011 mmol) y carbonato potásico (75,89 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se dividió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución acuosa saturada de NH₄Cl y solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (5 mg, 2 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (IEN⁺) 462,0 (M+H)⁺, TR 1,21 minutos.

REIVINDICACIONES

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

5



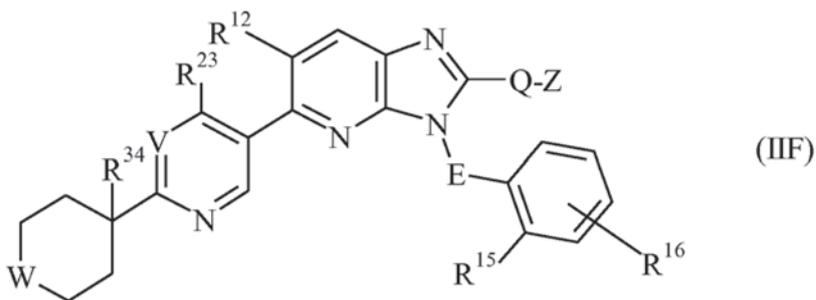
(IIB)

en donde

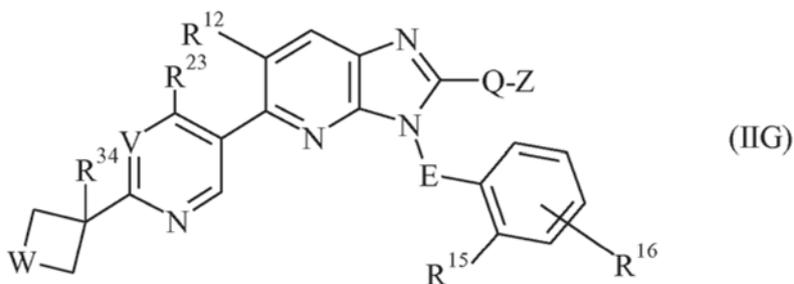
- 10 E representa -CH₂- o -CH(CH₃)-;
 Q representa -CH₂-, -CH(OH)- o -CH₂O-;
 Z representa hidrógeno, metilo, fenilo, aminocarbonilfenilo o aminocarbonilpiridinilo;
 V representa C-R²² o N;
 R¹² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;
 15 R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o difluorometoxi;
 R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆) o alquilsulfoximinilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ e hidroxi;
 20 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y
 R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆).

25 3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIF), (IIG), (IIH) o (IIJ) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un cocrystal del mismo:

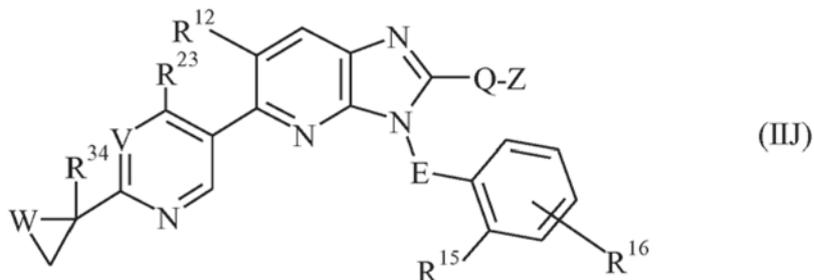
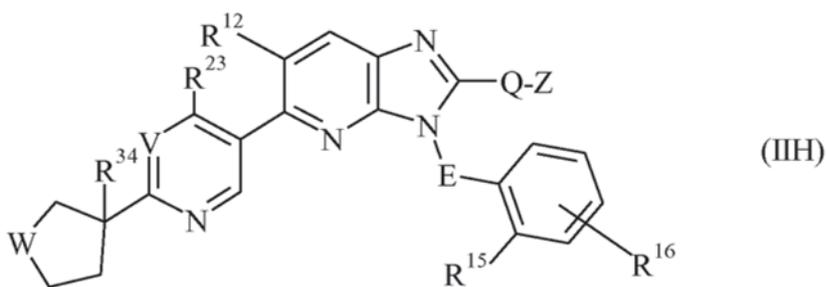


(IIF)



(IIG)

30



5 en donde

W representa C(R³²)(R³³);

R³² representa hidroxilo;

R³³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

10 R³⁴ representa hidrógeno o hidroxilo; y

E, Q, Z, V, R¹², R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R¹⁵ representa difluorometoxi.

15

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

2-(5-{3-[2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol;

2-(5-{3-[2-bromo-6-(difluorometoxi)encil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol;

20 2-(5-{3-[2-(difluorometoxi)-6-fluorencil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol;

cis-1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)-6-fluorencil]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-3-metilciclobutano-1,3-diol); y

3-[2-(difluorometoxi)-6-fluorencil]-2-metil-5-{6-[S-(metil)sulfonimidoil]-piridin-3-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

25 6. Un compuesto de fórmula (IIB) 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.

30 7. Un compuesto de fórmula (IIB) 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.

35 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIB) 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.

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