

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 052**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (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/EP2014/076838**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086501**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14808641 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3080128**

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

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321734

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

06.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALI, MEZHER HUSSEIN;
BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;
BROWN, JULIEN ALISTAIR;
HUTCHINGS, MARTIN CLIVE;
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;
KROEPLIEN, BORIS;
PORTER, JOHN ROBERT y
QUINCEY, JOANNA RACHEL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 817 052 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 imidazopiridazina 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 imidazo[1,2-b]piridazina 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 imidazopiridazina 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 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 (el experto en la materia apreciará que una cifra de CI_{50} *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 transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFN β condensado con cinco sitios de unión a 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 JP 2009 298710 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una clase de compuestos bicíclicos condensados que se supone que inhiben la producción de TNF α . El documento WO 2009/041456 describe una clase de compuestos bicíclicos condensados que se supone que inhiben la producción de TNF α .

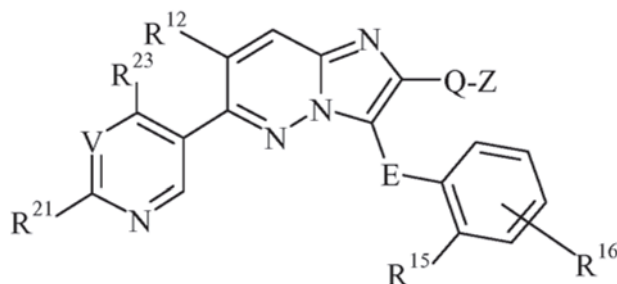
El documento WO 2008/133192 describe una clase de compuestos heterocíclicos y sales de los mismos que se supone que inhiben la producción de MAPK p38 y/o TNF α .

El documento WO 2008/072682 describe una clase de compuestos bicíclicos condensados y sales y solvatos de los mismos que se supone que inhiben la producción de TNF α .

El documento WO 2007/015866 describe una clase de compuestos bicíclicos condensados y su uso en la inhibición de la actividad de la cinasa p38 y en el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos de destrucción ósea, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades víricas.

El documento WO 01/64674 describe una clase de compuestos anulares heterocíclicos bicíclicos sustituidos que se supone que inhiben la producción de TNF α y sus usos para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas a través de citocinas.

La presente invención proporciona 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:



(IIB)

en donde

E representa -O-, -CH₂- o -C(O)-;

Q representa -CH₂-;

Z representa hidrógeno o metilo;

V representa C-R²² o N;

R¹² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;

R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi o trifluorometoxi;

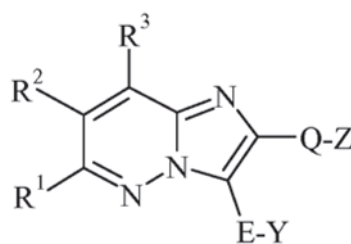
R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi o amino;

R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heterobicioalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre trifluorometilo, hidroxil, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxycarbonilo C₂₋₆;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆.

En el presente documento, también se desvela un compuesto de fórmula (I) 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:



(I)

en donde

- 5 E representa un enlace covalente; o E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁴)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;
- 10 Q representa un enlace covalente; o Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- o -N(R⁵)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₆, -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;
- 30 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;
- 35 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, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 40 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.

45 La presente invención también proporciona 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 terapia.

50 La presente invención también proporciona 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 .

55 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 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.

5 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.

10 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 mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario y sales de meglumina.

25 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.

30 La presente invención también incluye cocrystal 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 cocrystal farmacéuticos hace posible que se hagan modificaciones en la forma cristalina de un principio activo farmacéutico, que a su vez puede alterar sus propiedades físicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista (véase Pharmaceutical Salts y Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocrystal, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al principio activo farmacéutico, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

40 También se desvelan 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.

45 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificados, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y 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.

50 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.

60 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.

65 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 "bicycloalquilo 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 bicyclico saturado. Los grupos bicycloalquilo típicos incluyen bicyclo[3.1.0]hexanilo, bicyclo[4.1.0]heptanilo y bicyclo[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, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahydropirano, cromano, tetrahydrotiropirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano y azocano.

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 tiazolino, isotiazolino, imidazolino, dihydropirano, dihydrotiropirano y 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo.

La expresión "heterobicycloalquilo C₄₋₉", como se usa en este documento, corresponde a bicycloalquilo 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 heterobicycloalquilo típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.0]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.

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

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-tetrahydroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalino, 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 (IIB) 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.

5 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 ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferentemente ^{12}C .

15 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 cocristal del mismo, en donde

Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- o -N(R⁵)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-;

20 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.

25 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 cocristal del mismo, en donde

30 R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino 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.

40 Cuando los compuestos comprenden una cadena de alquileo 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.

45 Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo 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).

50 Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo 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.

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

60 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 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁴)-. En un primer aspecto de esa realización, E representa -O-. En un segundo aspecto de esa realización, E representa -S-. En un tercer aspecto de esa realización, E representa -S(O)-. En un cuarto aspecto de esa realización, E representa -S(O)₂-. En un quinto aspecto de esa realización, E representa -N(R⁴)-.

65 En una tercera realización, E representa una cadena de alquileo 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.

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

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

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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.

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

Los ejemplos particulares de sustituyentes típicos en E incluyen oxo e hidroxilo.

- 30 Los valores típicos de E incluyen -N(R⁴)-, -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₂CO₂H)-, -CH(NH₂)-, -CH(NHCOCH₃)-, -CH(CO₂H)-, -CH(CO₂bencilo)-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)(OH)- y -CH(CH₂CH₃)-; o E puede representar un enlace covalente.

Los valores seleccionados de E incluyen -O-, -CH₂- y -C(O)-.

- 35 Los valores ilustrativos de E incluyen -CH₂- y -C(O)-.

Los valores adecuados de E incluyen -N(R⁴)-, -CH₂- y -CH(OH)-. En una realización, E representa -N(R⁴)-. En otra realización, E representa -CH₂-. En una realización adicional, E representa -CH(OH)-.

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

En otra realización, E representa -CH(OCH₃)-.

- 45 En otra realización, E representa -CH(NH₂)-.

En una realización adicional, E representa -CH(CH₃)-. En un aspecto particular de esa realización, el enlace -CH(CH₃)- representado por E está en la configuración estereoquímica (S).

- 50 En una realización adicional, E representa -C(CH₃)(OH)-.

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

- 55 En una segunda realización, 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-. 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)(NR⁵)-. En un sexto aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁵)-. En un séptimo aspecto de esa realización, Q representa -C(O)N(R⁵)-. En un octavo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁵)C(O)-. En un noveno aspecto de esa realización, Q representa -S(O)₂N(R⁵)-. En un décimo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁵)S(O)₂-. En un undécimo aspecto de esa realización, Q representa -S(O)₂N(R⁵)-. En un duodécimo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁵)S(O)₂-.

- 65 En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-. En un primer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o

ramificada. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende un enlace que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende dos enlaces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende tres enlaces que contienen heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende uno, dos o tres enlaces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)- y -N(R⁵)C(O)-.

Normalmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)- o -S(O)₂-; Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno o dos enlaces que contienen heteroátomo seleccionados entre -O-, -S-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)- y -N(R⁵)C(O)-.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el enlace representado por Q incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y amino.

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

Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-; o Q representa -CH₂-, -CH(F)-, -CF₂-, -CH(CN)-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)-, -CH(CH₂OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(NH₂)-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OH)CF₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂O-, -CH(CH₃)O-, -C(CH₃)₂O-, -CH(CH₂CH₃)O-, -CH(CF₃)O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)-, -CH₂S(O)₂-, -CH₂N(R⁵)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH(F)-, -CH₂OCF₂-, -CH₂OCH(CH₃)-, -CH(CH₃)OCH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂-, -CH₂S(O)₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R⁵)-, -CH₂N(R⁵)CH₂-, -CH₂N(R⁵)C(O)-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂N(R⁵)C(O)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CF₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂C(O)N(R⁵)- o -CH₂OCH₂CH₂OCH₂-.

Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁵)- o -CH₂OCH₂-.

Más particularmente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-.

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-.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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

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, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

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

Entre los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en la fracción Y figuran los halógenos y la difluorometoxi.

- 20 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, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

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

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen cloro y difluorometoxi.

- 30 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], metilsulfoniloxiifenilo, (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).

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

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

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

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

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

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

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

- 60 En otra realización, Y representa fenilo.

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

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

- 65 En una realización, Z representa hidrógeno.

En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

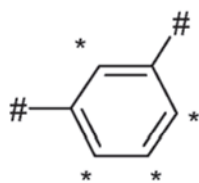
5 En una realización seleccionada, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z²,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

10 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.

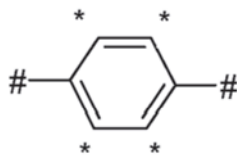
15 Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z², resto que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

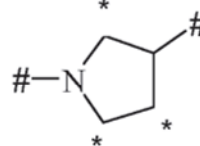
25 El resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, El resto Z¹ representa un radical divalente derivado de un grupo fenilo, pirrolidinilo,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



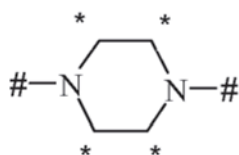
(Za)



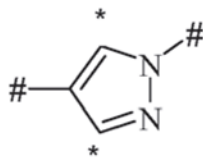
(Zb)



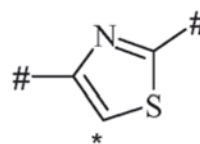
(Zc)



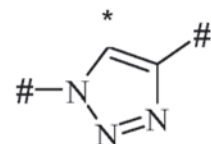
(Zd)



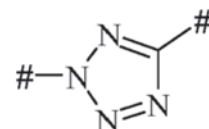
(Ze)



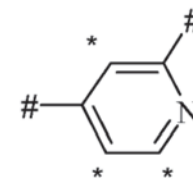
(Zf)



(Zg)

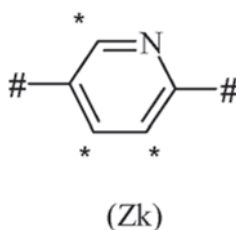


(Zh)



(Zj)

35



en donde

los símbolos # representan los puntos de unión del resto Z¹ al resto de la molécula; y

5 los asteriscos (*) representan el sitio de unión de sustituyentes opcionales.

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

10 El resto Z² representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, Z² representa fenilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 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, alquilendioxo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

25 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, metilendioxo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfinilo, metilaminosulfinilo, dimetilaminosulfinilo, aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

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

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

Los valores típicos de Z incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxo-ciclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-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, metilbenzoimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxicarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, 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, metilsulfonilfenilo, piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo y (oxo)oxazolidinilfenilo. En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa

metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 4-(metilsulfonil)fenilo. En una cuarta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una quinta realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenilo. En una sexta realización, Z representa (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)fenilo. En una séptima realización, Z representa (oxo)oxazolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-oxazolidinil-3-il)fenilo. En una octava realización, Z representa metilsulfonilpiridinilo.

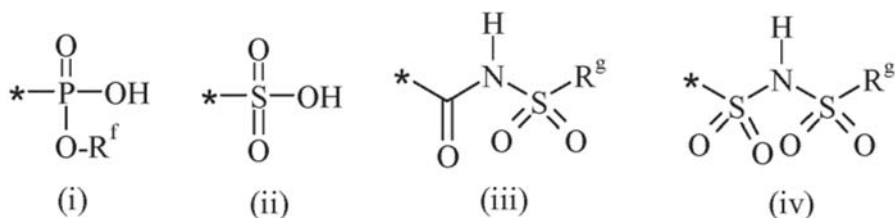
10 Los valores adecuados de Z incluyen hidrógeno y metilo.

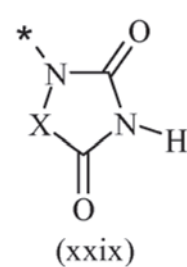
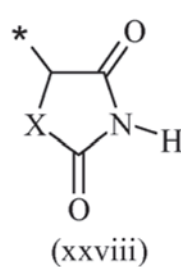
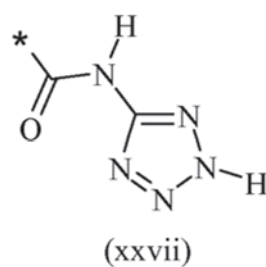
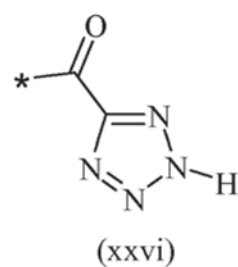
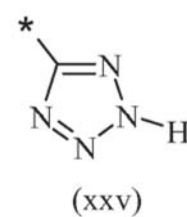
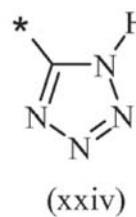
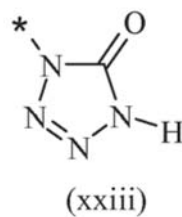
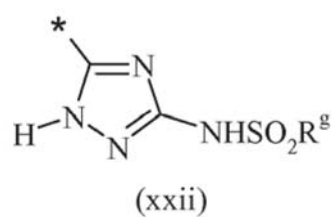
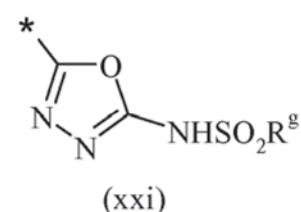
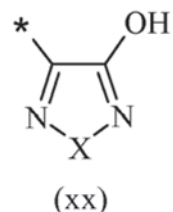
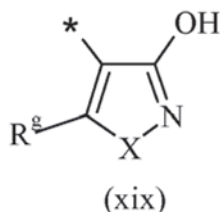
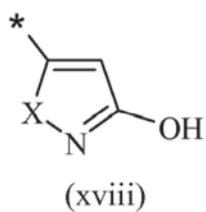
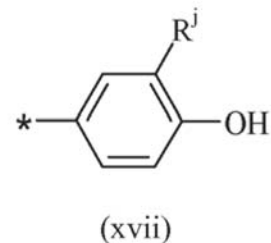
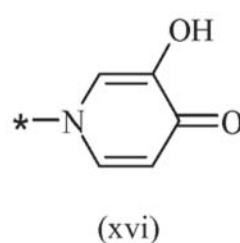
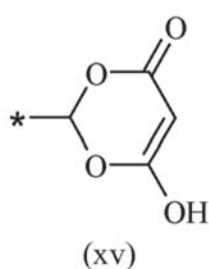
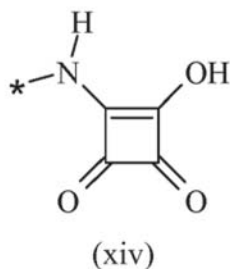
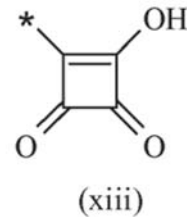
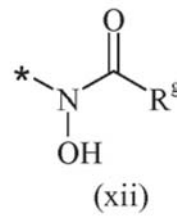
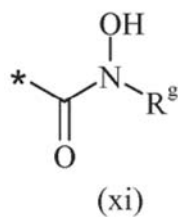
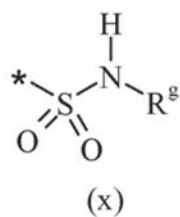
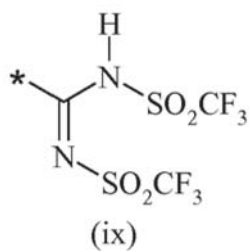
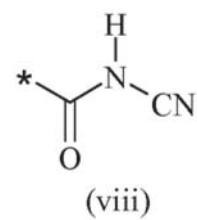
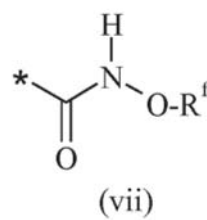
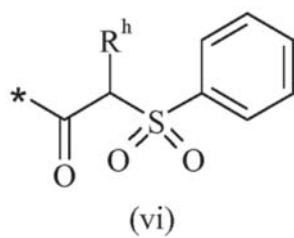
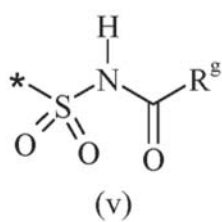
Adecuadamente, R¹, R² o R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (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.

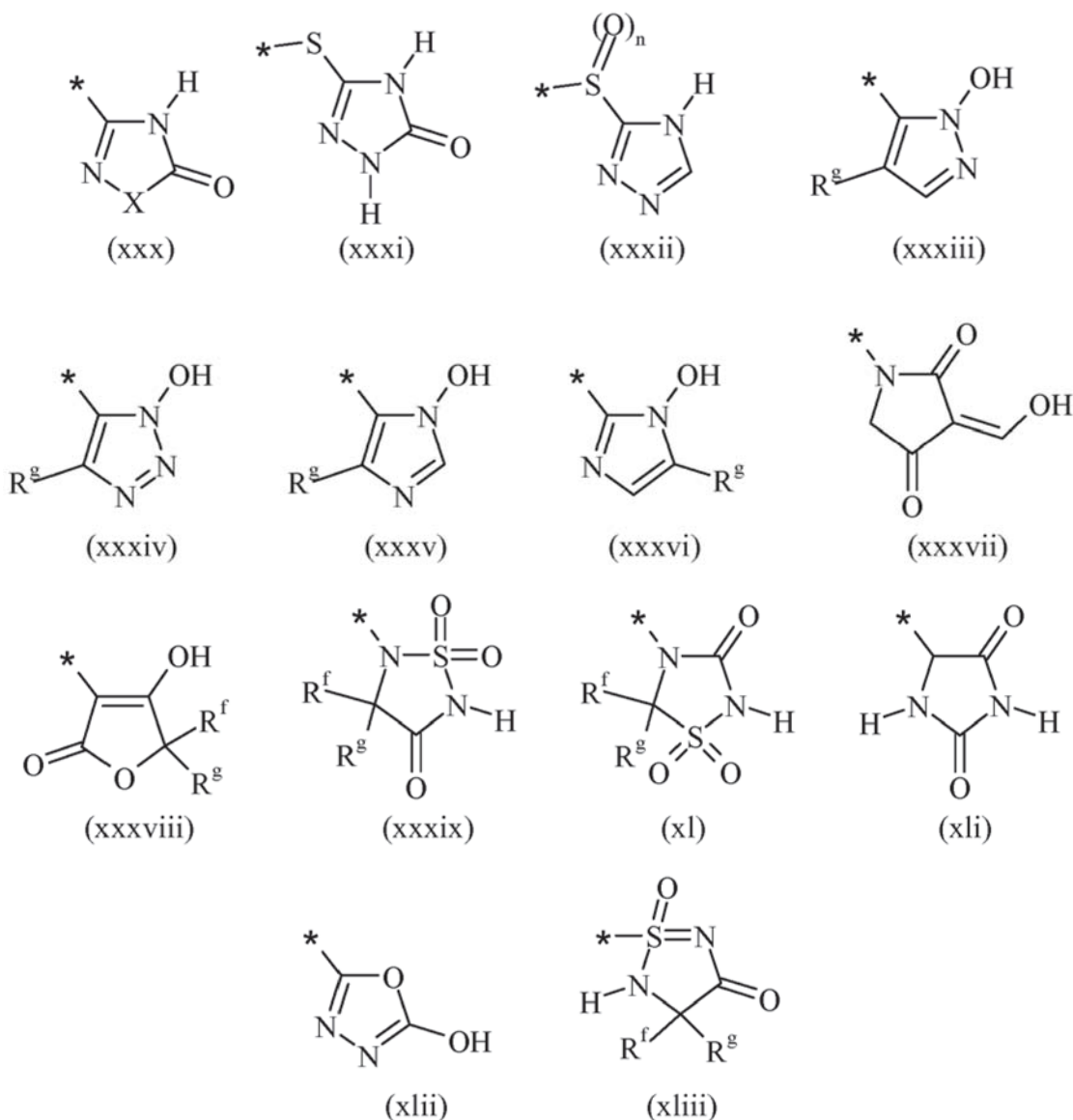
20 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (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), alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquil (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), heteroarilalquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquencilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquencilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilideno C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo y [alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

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

50







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 R^g representa alquilo C₁₋₆.

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

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

20 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R² o R³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆ y aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluorometilo e hidroxil.

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, *terc*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxil, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxil, isopropoxil, difluorometoxil, trifluorometoxil, trifluoroetoxil, carboxiciclobutiloxil, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonil, metilsulfonilo, 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, 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, *terc*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxisopropilo, carboxil, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

45 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹, R² o R³ incluyen metilo, hidroxisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxil, metoxicarbonilo y aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluorometilo e hidroxil.

50 Normalmente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, 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.

55 Adecuadamente, R¹ representa halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, 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.

65 En general, R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquino 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-, 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.

Más en general, R¹ representa halógeno; o R¹ representa arilo, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

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

En una tercera realización, R¹ representa ciano.

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.

En una sexta realización, R¹ representa alquililo 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.

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

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

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.

En una undécima realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.

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

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

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

En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinil-piridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R¹ representa 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 decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetaniipirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.
- En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.
- En una decimoséptima realización, R¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.
- En una decimooctava realización, R¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.
- En una decimonovena realización, R¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.
- En una vigésima realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.
- En una vigésimo primera realización, R¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.
- Adecuadamente, R¹ representa hidrógeno, cloro, bromo, ciano 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, oxetaniipirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuraniipirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]-pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetaniipirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Más particularmente, R¹ representa cloro o bromo; o R¹ representa fenilo, pirazolilo, pirimidinilo, azetidilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- De manera ilustrativa, R¹ representa cloro o bromo; o R¹ representa fenilo, pirazolilo, pirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 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, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, 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-[hidroxialquilo (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-[carboxialquilo (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆ y aminosulfonilo.

- 5 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆ y aminosulfonilo.

- 10 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, 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.

- 20 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y aminosulfonilo.

- 25 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y aminosulfonilo.

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.

- 30 Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, cloro, bromo, ciano, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutililo, clorfenilo, 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, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiridinilpiridinilo, 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*-butoxicarbonil)piperazinilpiridinilo, (metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxidiazepanilpiridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioacetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)-azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo,

5 carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo,
 hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)-piperidinilpirimidinilo,
 (hidroxi)(nitrometil)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,
 10 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,
 15 (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (metil)(morfoliniletoxicarbonil)-piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo,
 metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo,
 metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo,
 aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo,
 20 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,
 25 (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo,
 dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo,
 (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo-
 [3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo,
 (carboxi)(metil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo,
 30 azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 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-
 oxabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, metoxicarbonil-3-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-
 35 azabicciclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 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]octanil-pirimidinilo,
 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-
 40 triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo. Los valores adicionales incluyen (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo.

Los valores representativos de R¹ incluyen cloro, bromo, aminosulfonilfenilo, metilpirazolilo, hidroxisopropilpirimidinilo,
 (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo,
 45 oxopiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y metoxicarbonil-3-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de R¹ incluyen cloro, bromo, aminosulfonilfenilo, metilpirazolilo, hidroxisopropilpirimidinilo,
 carboxipiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, carboxi-
 50 3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.

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 alcocarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales 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
 60 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.

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

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.

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.

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.

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, alquilsulfonylo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonylamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

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

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

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

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

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

En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ 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.

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

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.

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

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

pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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, alcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino 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, etoxicarbonilo, 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-oxazolidín-3-ilo, hidroxisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxo-isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxipiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

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,

tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidinilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

10 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.

25 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.

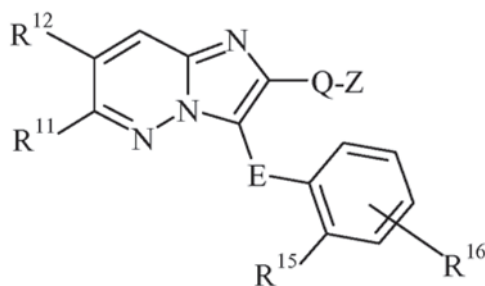
Adecuadamente, R^e representa arilo o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

40 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)

45 en donde

R¹¹ representa halógeno o ciano; o R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo 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; R¹² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxi,

alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); y E, Q y Z son como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos 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, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo (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 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, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, 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, *terc*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxil, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxil)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxil)(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxil)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxil)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, *terc*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboximetil)-N-metilamino, N-(carboxietil)-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopentilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

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 en general, R¹¹ representa halógeno; o R¹¹ representa arilo, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos 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.

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

- En una segunda realización, R¹¹ representa ciano.
- 5 En una tercera realización, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa etilo opcionalmente sustituido.
- En una cuarta realización, R¹¹ representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.
- 10 En una quinta realización, R¹¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.
- En una sexta realización, R¹¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- 15 En una séptima realización, R¹¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- En una octava 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.
- 20 En una novena 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.
- 25 En una décima realización, R¹¹ representa heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.
- En una undécima 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 ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.
- 30 En una duodécima realización, R¹¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.
- 35 En una decimotercera 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 tetrahidrofuranylpirimidinil- 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.
- 40 En una decimocuarta 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.
- 45 En una decimocuarta 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.
- 50 En una decimocuarta 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.
- 55 En una decimocuarta 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.
- 60 En una decimocuarta 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.
- 65 En una decimocuarta 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 decimoquinta realización, R¹¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

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

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

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

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

Adecuadamente, R¹¹ representa cloro, bromo o ciano; 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, 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, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azapanilpirimidinilo, oxazapanilpirimidinilo, diazapanilpirimidinilo, tiadiazapanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 35 Más particularmente, R¹¹ representa cloro o bromo; o R¹¹ representa fenilo, pirazolilo, pirimidinilo, azetidilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 40 De manera ilustrativa, R¹¹ representa cloro o bromo; o R¹¹ representa fenilo, pirazolilo, pirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo o 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 45 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, 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, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocixarbonilo C₂₋₆, alcocixarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocixarbonilo (C₁₋₆), alcocixarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de fármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

- 55 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi, alcocixarbonilo C₂₋₆ y aminosulfonilo.

- 60 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi, alcocixarbonilo C₂₋₆ y aminosulfonilo.

- 65 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, 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, 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, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxiiisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y aminosulfonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxiiisopropilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y aminosulfonilo.

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 cloro, bromo, ciano, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutnilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetyl-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, carboxiciclopropilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxiiisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopropilpirimidinilo, 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, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropirantilpiridinilo, 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*-butoxicarbonil)piperazinil(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropirantilpirimidinilo, hidroxitetrahidropirantilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxil)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxil)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-

5 butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo,
 10 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,
 15 morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo,
 20 carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 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 (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo.
 30

Los valores representativos de R¹¹ incluyen cloro, bromo, aminosulfonilfenilo, metilpirazolilo, hidroxisopropilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.
 35

Los valores ilustrativos de R¹¹ incluyen cloro, bromo, aminosulfonilfenilo, metilpirazolilo, hidroxisopropilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo.

40 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹² incluyen alcoxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹² incluyen etoxicarbonilo.

45 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.

50 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,
 55 ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

60 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 y difluorometoxi.

65 Los valores ilustrativos de R¹⁵ incluyen halógeno y difluorometoxi.

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

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

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

Los valores particulares de R¹⁵ incluyen cloro y difluorometoxi.

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

Los valores ilustrativos de R¹⁶ incluyen hidrógeno y halógeno.

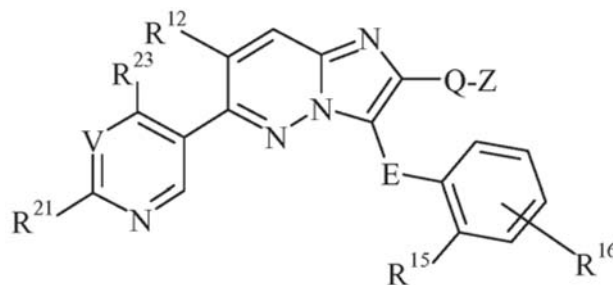
En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁶ representa ciano. En una cuarta realización,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

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

Los valores particulares de R¹⁶ incluyen hidrógeno y cloro.

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

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 cocristales de los mismos:



(IIB)

en donde

V representa C-R²² o N;

R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, 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), alcocarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)] [*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de 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 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, 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, hidroxil, 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, morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆),
15 alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆) o alcoxycarbonilmetilideno 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.

- 20 Adecuadamente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heterobicicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos 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.

- 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
35 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- Donde R²¹ representa un grupo heterocicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-
40 [1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo y tiadiazepanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- Donde R²¹ representa un grupo heterocicloalqueno (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.
45

- 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-
50 [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.

- 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-
55 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.

- De manera ilustrativa, R²¹ representa hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), metoxi, carboxiciclobutilo, 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]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-
60 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]-
65

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.

Más particularmente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa azetidino, piperidino, piperazino, morfolino o 3-azabicyclo[3.2.1]octano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa piperidino, piperazino, morfolino o 3-azabicyclo[3.2.1]octano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, 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 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), alcoxicarbonilmetilideno 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 trifluorometilo, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxicarbonilo C₂₋₆.

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, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfoliniletoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilideno, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre trifluorometilo, hidroxilo, metilsulfonilo, oxo, carboxi y metoxicarbonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilsulfonilo, oxo, carboxi y metoxicarbonilo.

Normalmente, R²¹ representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, fluorometilciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxilo)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonilbicyclo[3.1.0]hexanilo, carboxibicyclo[4.1.0]heptanilo, carboxibicyclo[2.2.2]octano, fluorooxetano, hidroxioxetano, hidroxiazetidino, (hidroxilo)(metil)azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxilo)azetidino, tetrazolilazetidino, hidroxitetrahydrofuranilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxipirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonilpirrolidino, fluorotetrahidropirranilo, hidroxitetrahidropirranilo, piperidino, difluoropiperidino, (ciano)piperidino, (hidroxilo)(nitrometil)piperidino, (hidroxilo)(metil)piperidino, (hidroxilo)(trifluorometil)piperidino, (hidroximetil)(metil)piperidino, metilsulfonilpiperidino, oxopiperidino, (formil)(metil)piperidino, acetilpiperidino, carboxipiperidino, (carboxi)(fluoro)piperidino, (carboxi)(metil)piperidino, (carboxi)(etil)piperidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidino, (carboxi)(hidroxilo)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxi)piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonil-piperidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidino, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidino, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonilpiperidino, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidino, (etoxicarbonil)(metil)piperidino, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidino, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidino, (*n*-butoxicarbonil)-(metil)piperidino, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidino,

etoxicarbonilmetilpiperidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilo, aminosulfonilpiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, carboxipiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarboniletilpiperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, trioxohexahidro[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetilmorfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxodiazepanilo, (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, (hidroxi)(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. Adicionalmente, R²¹ puede representar (hidroxi)(trifluorometil)azetidínilo.

Los valores seleccionados de R²¹ incluyen hidroxiisopropilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidínilo, carboxipiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, oxopiperazinilo, morfolinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo.

Los valores ilustrativos de R²¹ incluyen hidroxiisopropilo, carboxipiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, oxopiperazinilo, morfolinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo y metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo.

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.

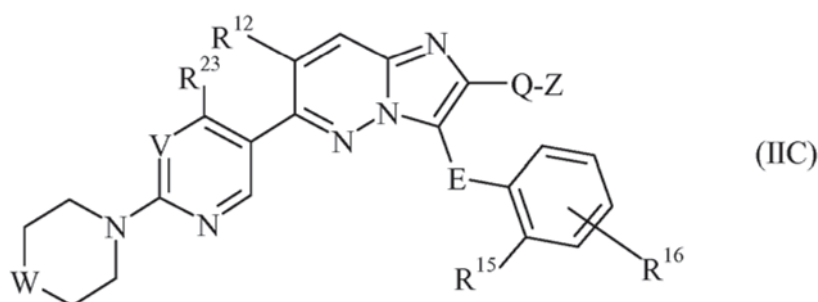
En general, R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

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

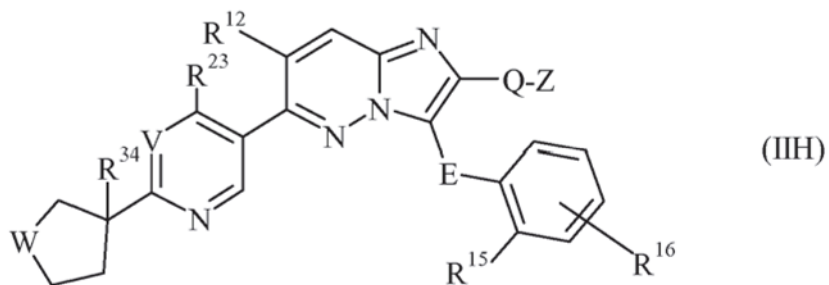
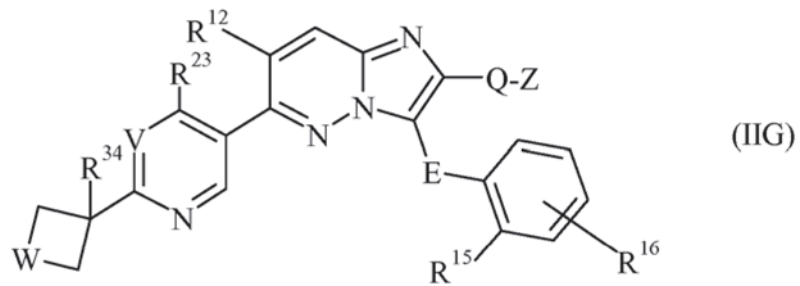
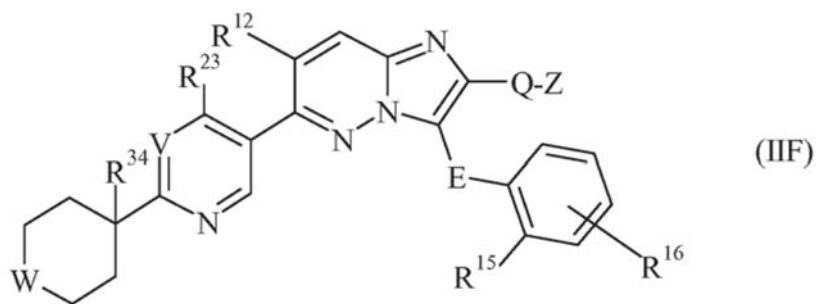
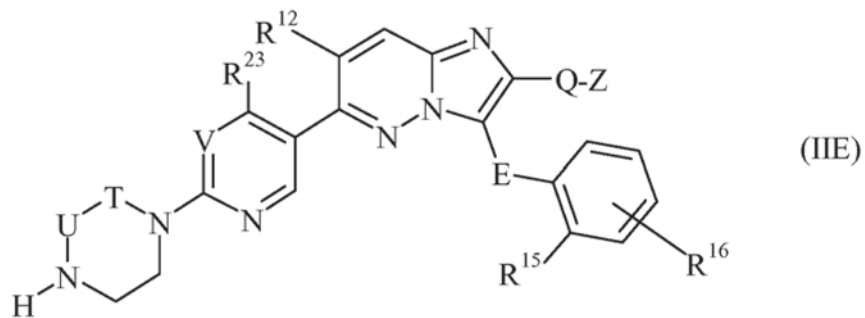
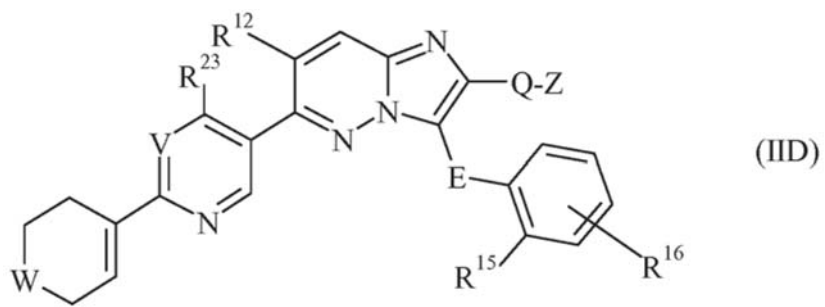
Normalmente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

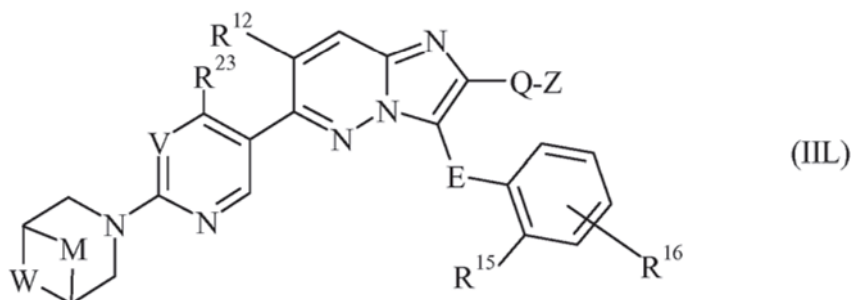
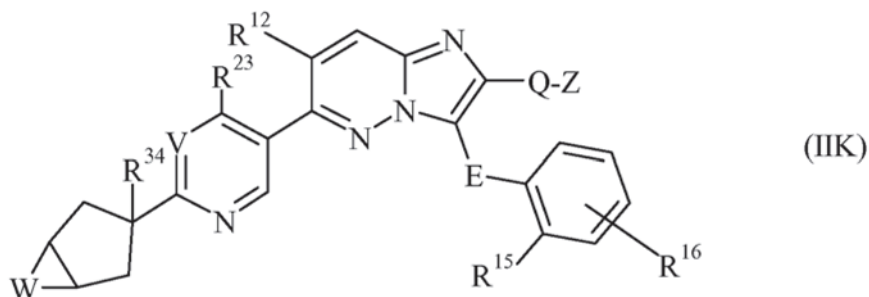
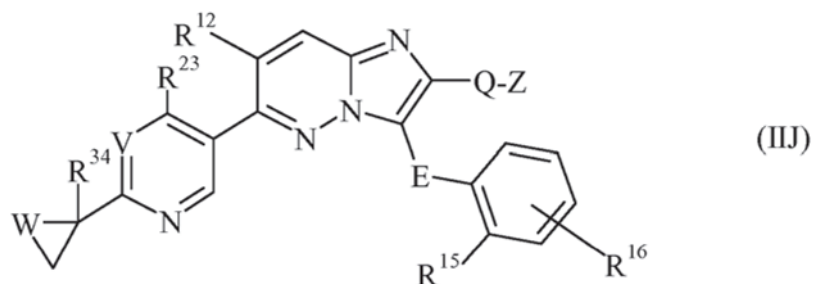
En una realización, R²³ representa hidrógeno. En otra realización, R²³ representa alquilo C₁₋₆, en especial, metilo. En una realización adicional, R²³ representa trifluorometilo. En una realización adicional, R²³ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi.

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:



55





5

en donde

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;10 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-;15 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);20 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;25 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆) o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆); y V, E, Q, Z, R⁵, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R²³ y Ω son como se han definido anteriormente.

Diversas realizaciones y aspectos de compuestos de las fórmulas anteriores (IIC), (IID), (IE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIM) que se desvelan en el presente documento se exponen a continuación.

30

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

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).

5

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

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,
10 alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

Adecuadamente, R³¹ representa alquilsulfonilo C₁₋₆.

15 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.

20 Un valor particular de R³¹ es metilsulfonilo.

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.

25 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-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-sulfonilo, alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.

30 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.

35

En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

En general, R³³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

40 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.

45 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 alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³³ representa metoxi. En una octava realización, R³³ representa amino. En una novena realización, R³³ representa carboxi.

55

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 alcoxi 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

65

representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilaminometilo.

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

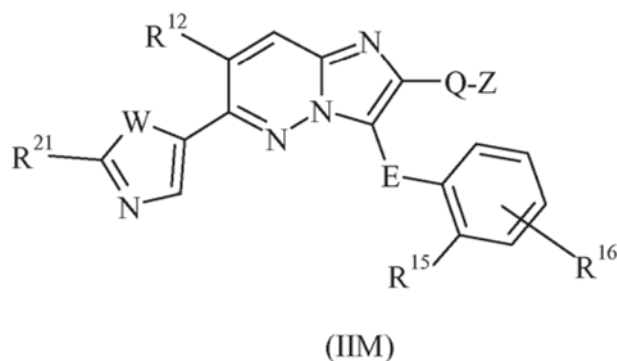
5 Los valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

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

10 Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

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:

15



en donde

20 E, Q, Z, W, R¹², R¹⁵, R¹⁶ y R²¹ son como se han definido anteriormente.

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

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

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

35 Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluyendo formas oligoarticulares y poliarticulares de las mismas), anemia de enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (inicio juvenil y/o adulto), enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Los trastornos

40 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

50 respiratoria, sepsis, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

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

craneal, ataques y epilepsia.

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

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

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), vascularización (incluyendo vascularización 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 mielóide o linfóide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de linfocitos T linfoblásticos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfóide crónica (LLC), leucemia por tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome 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 MALT 1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hemático incluyen cáncer de la próstata, en el pulmón, mama, rectal, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También pueden usarse moduladores de la función de TNF α para aumentar la seguridad del efecto antineoplásico potente de TNF (véase F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

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.

5 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.

10 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.

15 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 cetarílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

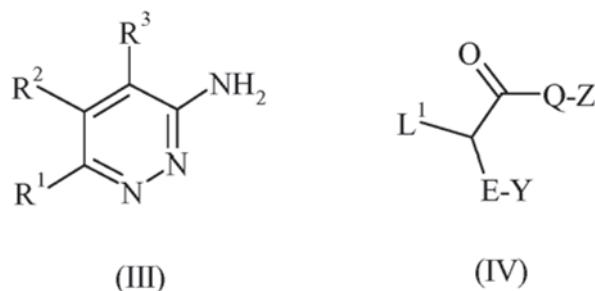
25 Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico,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

30 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.

35 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.

45 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 (III) con un compuesto de fórmula (IV):



50 en donde E, Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

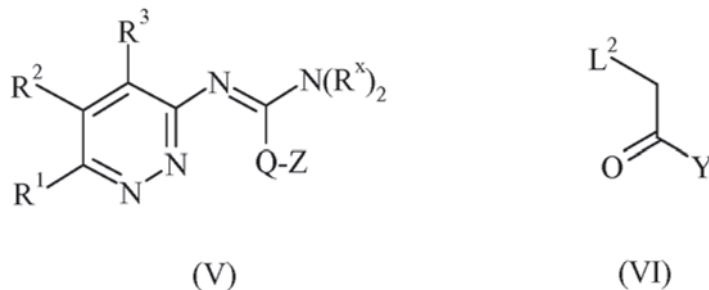
El grupo saliente L¹ es normalmente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

55 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol

C₁₋₄, tal como etanol o un éter cíclico, tal como 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde E representa -C(O)- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):

5



en donde Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, R^x representa un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, y L² representa un grupo saliente adecuado.

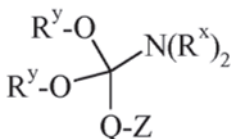
10

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

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida, un disolvente hidrocarbonado, tal como tolueno o un alcohol C₁₋₄, tal como etanol.

15

Los intermedios de fórmula (V) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

20

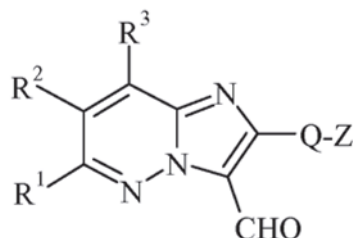
en donde Q, Z y R^x son como se han definido anteriormente, y R^v representa un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo.

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, un disolvente hidrocarbonado, tal como tolueno o un alcohol C₁₋₄, tal como metanol.

25

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde E representa -CH(OH)- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-MgHal con un compuesto de fórmula (VIII):

30



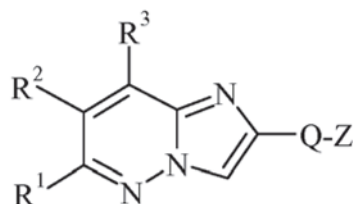
(VIII)

en donde Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, y Hal representa un átomo de halógeno. El átomo de halógeno Hal es normalmente bromo.

35

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano.

Los intermedios de fórmula (VIII) anteriores pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (IX):



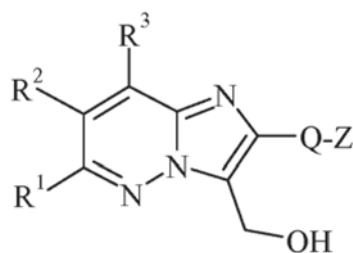
(IX)

5 en donde Q, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente; con cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (reactivo de Vilsmeier).

10 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde E representa -CH₂- e Y representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y¹-H con un compuesto de fórmula (X):

15



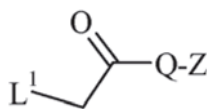
(X)

20 en donde Q, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, e Y¹ representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; en presencia de un derivado de ácido sulfónico.

25 El derivado de ácido sulfónico de uso en la reacción anterior es adecuadamente un derivado de ácido sulfónico orgánico, tal como ácido metanosulfónico. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua.

Los intermedios de fórmula (X) anteriores pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente con formaldehído. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua.

30 Los intermedios de fórmula (IX) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XI):

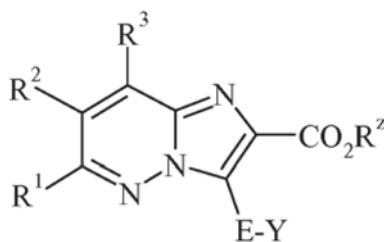


(XI)

35 en donde Q, Z y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde -Q-Z representa -CH₂OH pueden prepararse mediante un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (XII):

40



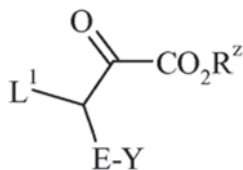
(XII)

en donde E, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, y R^z representa un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo; con un agente reductor.

5 El agente reductor de uso en la reacción anterior es adecuadamente un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de litio. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un alcohol C₁₋₄, tal como metanol una mezcla de los mismos.

10 Como alternativa, el agente reductor de uso en la reacción anterior puede ser adecuadamente hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en la región de 0 °C en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano.

15 Los intermedios de fórmula (XII) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XIII):



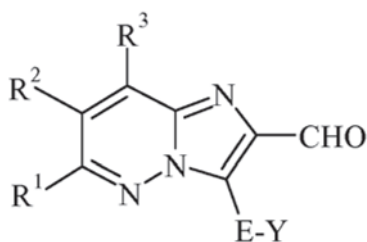
(XIII)

20 en donde E, Y, R^z y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

25 Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde E representa -N(H)- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un derivado de isocianuro de fórmula Y-NC y un derivado de aldehído de fórmula OHC-Q-Z; en presencia de un catalizador de metal de transición.

30 El catalizador de metal de transición de uso en la reacción anterior es adecuadamente un derivado de circonio, por ejemplo, un haluro de circonio, tal como cloruro de circonio (IV). La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C₁₋₄, tal como n-butanol.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en donde Q representa -CH₂N(H)- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-NH₂ con un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

35 en donde E, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente; en presencia de un agente reductor.

El agente reductor de uso en la reacción anterior es adecuadamente borohidruro sódico.

Los intermedios de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (I) correspondiente en donde Q-Z representa $-CH_2OH$ mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como peryodinano de Dess-Martin.

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

10 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 $-C(O)-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde E representa $-CH(OH)-$ mediante tratamiento con a agente reductor, tal como borohidruro sódico.

15 Un compuesto de fórmula (I) en donde E representa $-CH(OH)-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde E representa $-CH_2-$ mediante calentamiento con yodo elemental y ácido fosfínico en ácido acético; o mediante tratamiento con trietilsilano y un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético o un ácido de Lewis, tal como dietil eterato trifluoruro de boro; o por tratamiento con clorotrimetilsilano y yoduro de sodio; o mediante un procedimiento de dos etapas que comprende:

20 (i) tratamiento con bromuro de tionilo; y (ii) tratamiento del producto obtenido de este modo con un catalizador de metal de transición, por ejemplo, hidrato de (2,2'-bipiridin)dicloro-rutenio (II), en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch) y una base, por ejemplo, una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

25 Un compuesto de fórmula (I) en donde E representa $-CH_2-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde E representa $-CH(CH_3)-$ mediante tratamiento con un haluro de metilo, por ejemplo, yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como hexametildisilazida de litio.

30 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 $-CH_2OH$ 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 $-CH_2OH$ puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde -Q-Z representa $-CH_2S-Z$ 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 $-CH_2OH$ puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde -Q-Z representa $-CH_2CN$ mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con una sal cianuro, tal como cianuro sódico. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente mediante tratamiento con trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con diflúor correspondiente mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

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

55 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.

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

65 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde el átomo de nitrógeno se sustituye por alquilsulfonilo C_{1-6} , por ejemplo metilsulfonilo, por tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C_{1-6} adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C_{1-6}

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.

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

15 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-cloroperóxibenzoico. 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-cloroperóxibenzoico. 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).

20 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-cloroperóxibenzoico.

25 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.

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 arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el ácido aril o heteroaril borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), dicloro[1,1'-bis(diterc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, o fosfato potásico.

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

50 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto alquínico 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.

55 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).

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

tolil)fosfina.

En general, un compuesto de fórmula (I) que contienen una funcionalidad $-C=C-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad $-CH-CH-$ mediante hidrogenación catalítica, normalmente por
5 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.

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

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

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C_{2-6} , tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi ($-CO_2H$) por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

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

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C_{2-6} , tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, como alternativa puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi ($-CO_2H$) 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.
30

35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi ($-CO_2H$) 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.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo ($C=O$) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $-C(CH_3)(OH)-$ 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 $-C(CF_3)(OH)-$ 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 $-C(CH_2NO_2)(OH)-$ mediante tratamiento con nitrometano.
40

45 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto formilo ($-CHO$) mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como peryodinano de Dess-Martin. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como perrutenato de tetrapilamonio.
50

Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto apropiado de fórmula R^1-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(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo (XPfos) o 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como *terc*-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.
55
60

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto oxo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto etóxicarbonilmetilideno mediante tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico.
65

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.

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.

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, azetidina-3-carboxilato de metilo, pirrolidina-3-ol, ácido pirrolidina-3-carboxílico, ácido piperidina-2-carboxílico, ácido piperidina-3-carboxílico, 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonyl)piperazina, piperazina-2-ona, ácido 2-(piperazina-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolina-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-pirrolidina, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

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

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

Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 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.

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

Ensayo de polarización de fluorescencia

Preparación del compuesto (A)

Puede prepararse 1-(2,5-dimetilbencil)-6-[4-(piperazina-1-ilmetil)fenil]-2-(piridina-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

5 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 10 20 ml y se diluyó en una mezcla 80:20 de AcOH:H₂O para análisis por CL-EM en el sistema de CL-EM 1200RR-6140. El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con una masa (M+H)⁺ = 860,8 uma, correspondiente a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5 y 6 sustituido. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tuvo una masa de (M+H)⁺ = 502,8 uma, correspondiente al Compuesto (A). No se observó ningún pico para el éster de succinimilo 5 (-6) carboxifluoresceína sin reaccionar. Las áreas de los picos fueron del 22,0 %, 39,6 % y 31,4 % para las tres señales, lo que indica una conversión del 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto temporal. Se extrajeron alícuotas de 20 ml adicionales después de varias horas y, luego, después de agitar durante la noche, se diluyeron como antes y se sometieron a análisis por CL-EM. El porcentaje de conversión se determinó como 79,8 % y 88,6 % respectivamente en estos puntos temporales. La mezcla se purificó en un sistema de HPLC preparativa dirigida por UV. Las fracciones purificadas reunidas se liofilizaron para eliminar el exceso de disolvente. Después de 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 preparativa.

25 Inhibición de la unión de conjugados de fluorescencia a TNF α

Los compuestos se sometieron a ensayo a 10 concentraciones a partir de 25 mM en una concentración final de ensayo de DMSO al 5 %, por preincubación con TNF α durante 60 minutos a temperatura ambiente en Tris 20 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, antes de la adición del conjugado de fluorescencia y una incubación adicional durante 30 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.

35 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

40 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.

55 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.

Ejemplos

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

Abreviaturas

DCM: diclorometano

EtOAc: acetato de etilo

MeOH: metanol	DMSO: dimetilsulfóxido
EtOH: etanol	Et ₂ O: éter dietílico
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	THF: tetrahidrofurano
Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)	
Pd-118: dicloro[1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]paladio(II)	
h: hora	M: masa
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento	
CLEM: Cromatografía líquida Espectrometría de masas	
IEN+: Ionización positiva con electronebulización	TR: tiempo de retención

Nomenclatura

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

5

Condiciones analíticas

HPLC analítica

Método General

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

10

Método de pH 10

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 nM 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:	del 0,00-5 al 100 % 0,00-5,50 minutos, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B: 5,50-5,90 minutos, 100 % de disolvente B.

MÉTODO GENERAL A

En un vial de microondas de 10 ml se tomaron *Ejemplo 1* (200 mg, 0,54 mmol), el ácido o éster de boronato respectivo (1 equivalente) y carbonato sódico (172 mg, 1,63 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,054 mmol), seguido de desgasificación de nuevo durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 2 h en un reactor de microondas, después se diluyó con acetato de etilo (~20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se sometió a purificación por HPLC preparativa.

15

20

INTERMEDIO 1

2-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etanona

A una solución agitada de 2-(difluorometoxi)acetofenona (5 g, 27,9 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió una solución de bromo (1,38 ml, 27,9 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5-10 minutos antes de calentarse a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después, el residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se retroextrajo con DCM (2 x 20 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (6,6 g, 92 %) en forma de un aceite

25

30

de color amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,83 (m, 1H), 7,58 (td, 1H, J 8,3, 1,7 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J 8,3 Hz), 6,64 (t, 1H, J 72,9 Hz), 4,53 (s, 2H). HPLC-EM: MH+ m/z 265/267, TR 1,32 minutos.

INTERMEDIO 2

5

N'-(6-Bromopiridazin-3-il)-*N,N*-dimetilacetamidina

A una solución de 6-bromopiridazin-3-amina (2 g, 1,14 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (1,52 g, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml). La capa acuosa se retroextrajo con DCM (2 x 20 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se lavaron con Et_2O (2 x 20 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (2,6 g, 96 %) en forma de un sólido de color marrón. δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 7,39 (d, 1H, J 8,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J 8,8 Hz), 3,11 (s, 6H), 2,12 (s, 3H). CLEM (IEN+) 245 (M+H)⁺, TR 1,83 minutos.

15

INTERMEDIO 3

(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]metanona

Una solución de *Intermedio 1* (3,81 g, 14,4 mmol) e *Intermedio 2* (3,5 g, 14,4 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después, el residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se retroextrajo con DCM (2 x 20 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 10-25 % en hexano) para proporcionar el *compuesto del título* (3,7 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 7,79 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,58-7,14 (m, 5H), 6,34 (t, 1H, J 73,2 Hz), 2,67 (s, 3H). CLEM (IEN+) 381,95 (M+H)⁺, TR 2,43 minutos.

25

INTERMEDIO 4

(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]metanol

A una solución agitada de *Intermedio 3* (2,7 g, 7,09 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,32 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso (3 ml). El EtOH se evaporó al vacío, después el material acuoso resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, después se lavaron con Et_2O (2 x 20 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (2,2 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 7,96 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,90 (d, 1H, J 6,4 Hz), 7,36-6,77 (m, 5H), 6,50 (d, 1H, J 4,0 Hz), 6,13 (d, 1H, J 4,4 Hz), 2,11 (s, 3H). CLEM (IEN+) 386,1 (M+H)⁺, TR 2,00 minutos.

35

INTERMEDIO 5

Ácido 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ilborónico

Una mezcla de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (3 g, 19,0 mmol), morfolina (1,66 ml, 19,0 mmol) y trietilamina (1,67 ml, 19,2 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en Et_2O (aproximadamente 5 ml). Se añadió Et_2O , y la sal clorhidrato de trietilamina que se retiró por cristalización, se filtró y se desechó. El filtrado se concentró al vacío y se añadió agua (aproximadamente 10 ml). La mezcla se introdujo en un frigorífico durante 1 h, tiempo después del cual el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con la cantidad mínima de agua y se secó por succión, para proporcionar el *compuesto del título* (2,7 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (DMSO-d_6) 8,64 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,65 (m, 4H). CLEM (EN⁺) 210 (M+H)⁺, TR 0,15 minutos.

50

INTERMEDIO 6

Ácido 1-(5-boronopirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico

Se suspendieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (2,00 g, 12,6 mmol) y ácido isonipecóico (1,63 g, 12,6 mmol) en EtOH (25 ml). Se añadió trietilamina (1,78 ml, 12,65 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad al vacío. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se sometió a un vórtice hasta que el producto se disolvió por completo. Al reposar, sucedió la cristalización. La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos, después se filtró. El sólido resultante se lavó en pequeñas cantidades con agua y se secó bajo succión, después se criodesecó, para proporcionar el *compuesto del título* (1,90 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO-d_6) 8,60 (s, 2H), 8,06 (s, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 252 (M+H)⁺.

60

65

INTERMEDIO 7

Ácido [2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

5 Se suspendieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (1,0 g, 6,32 mmol) y piperazin-2-ona (1,6 g, 16,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. El líquido sobrenadante se decantó de la suspensión y el residuo se trituró con MeOH y Et₂O. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (706 mg, 30 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. CLEM (IEN+) 223 (M+H)⁺.

10 **INTERMEDIO 8**Ácido {2-[(1R,5S)-8-metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]pirimidin-5-il}borónico

15 Se suspendió ácido (1R,5S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (9,0 g, 35,3 mmol) en solución de HCl (2,25M en MeOH). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al sólido de color blanco resultante se le añadió ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (5,58 g, 35,2 mmol) y la mezcla se suspendió en EtOH (130 ml). Se añadió trietilamina (9,90 ml, 70,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió agua (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un tercio del volumen, después se añadió más agua (100 ml). Un sólido de color blanquecino precipitó, que se filtró y se lavó con agua (2 x 30 ml) para producir el *compuesto del título* (8,9 g, 86 %) en forma de un polvo de color blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,59 (s, 2H), 8,02 (s, 2H), 4,45 (dd, 2H, J 13,1, 3,4 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,98 (d a, 2H, J 12,4 Hz), 2,77 (s, 1H), 2,59 (s a, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H). CLEM (pH 10) (IEN+) 292 (M+H)⁺, TR 0,97 minutos.

25 **INTERMEDIO 9**4-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 Preparado a partir de *Ejemplo 1* (300 mg, 0,81 mmol), ácido {2-[4-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]pirimidin-5-il}borónico (317 mg, 0,81 mmol), carbonato sódico (257 mg, 2,43 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,081 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) de acuerdo con el *Método General A*. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~20 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5-10 % en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (310 mg, 69 %). CLEM (IEN+) 552,3 (M+H)⁺, TR 3,36 minutos.

INTERMEDIO 103-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metil-6-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-b]piridazina

40 Al *Intermedio 9* (310 mg, 0,56 mmol) se le añadió HCl 4M/1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, después se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (252 mg, 100 %). CLEM (IEN+) 452,2 (M+H)⁺, TR 2,43 minutos.

45 **INTERMEDIO 11**2-Bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona

50 Se disolvió 2,5-dicloroacetofenona (20,9 g, 0,11 mol) en Et₂O (300 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió bromo (5,66 ml, 0,11 mol) lentamente gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* (20,0 g, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 7,94 (dd, 1H J 2,2, 0,3 Hz), 7,61 (m, 2H), 4,88 (s, 2H).

INTERMEDIO 12N'-(6-Cloropiridazin-3-il)-N,N-dimetilacetamida

60 A una solución de 6-cloropiridazin-3-amina (5,0 g, 39 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (7 ml, 48 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con Et₂O para proporcionar el *compuesto del título* (5,4 g, 69 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,58 (d, 1H, J 9,8 Hz), 7,04 (d, 1H, J 8,4 Hz), 3,06 (s, 6H), 2,04 (s, 3H).

65 **INTERMEDIO 13**

(2,5-Diclorofenil)[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-metanona

5 Una mezcla de *Ejemplo 10* (1,04 g, 3,1 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (763 mg, 3,7 mmol), Pd-118 (110 mg, 0,17 mmol) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (5 ml) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer en EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se lavó con Et₂O y acetona para proporcionar el *compuesto del título* (270 mg, 23 %) en forma de un sólido oscuro en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,20 (d, 1H, J 9,4 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,29 (d, 1H, J 0,5 Hz), 3,86 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). CLEM (pH 10) 387 MH⁺, TR 1,58 minutos.

INTERMEDIO 14

15

(2,5-Diclorofenil)[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol

20 Una suspensión de *Intermedio 13* (250 mg, 0,6 mmol) en EtOH (8 ml) se trató con borohidruro sódico (25 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml) y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó en un síter con agua (2x5 ml) y se suspendió con acetona, después se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (230 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,39 (d, 2H, J 1,3 Hz), 6,36 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

INTERMEDIO 153-(Trifluorometil)azetidín-3-ol

30 A una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,3 g, 58,4 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (9,22 g, 64,3 mmol) en THF (100 ml), enfriada a aproximadamente -5 °C en un baño de hielo/salmuera, se le añadió fluoruro de cesio en porciones (9,77 g, 64,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El aceite obtenido de este modo se disolvió en DCM (100 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los extractos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 150 ml) para proporcionar la sal trifluoroacetato del *compuesto del título* (15 g) en forma de un sólido de color marrón que se utilizó sin purificación adicional. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,48 (s, 2H), 7,95 (d, J 0,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J 13,1 Hz, 2H), 4,06 (m, 2H).

INTERMEDIO 161-[5(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-azetidín-3-ol

45 A una solución de *Intermedio 15* (12 g) en acetonitrilo (150 ml) se le añadieron trietilamina (30 ml) y 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (16 g). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío, después el residuo sólido se trituró y se lavó con agua destilada. El sólido de color beige resultante se secó a alto vacío para proporcionar el *compuesto del título* (18,5 g) en forma de un sólido de color beige. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,53 (2H, s), 7,46 (1H, s), 4,33-4,31 (2H, m), 4,10-4,08 (2H, m), 1,29 (12H, s). CLEM (IEN⁺) 346,0 (M+H)⁺, TR 1,14 minutos.

50

INTERMEDIO 176-Cloro-2-metil-3-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazina

55 Se disolvió 1-bromo-1-fenoxipropan-2-ona (preparada como se describe en el documento EP-A-0056319; 584 mg, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió 3-amino-6-cloropiridazina (300 mg, 2,32 mmol). La mezcla se calentó a 95 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (120 ml), después se lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml). La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El sólido en bruto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc al 50-100 % en isohexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (460 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,13 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,30 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). CLEM (pH 10) 260,6 (M+H)⁺, TR 2,17 minutos.

60

EJEMPLO 1

65

6-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina

A una solución agitada de *Intermedio 4* (2,2 g, 5,72 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió yoduro sódico (8,58 g, 57,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Se añadió clorotrimetilsilano (0,62 g, 5,72 mmol) gota a gota durante 1 h y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora adicional, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se retroextrajo con DCM (2 x 20 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-25 % en hexano) para proporcionar el *compuesto del título* (1,8 g, 84 %) en forma de un sólido de color marrón. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,79 (d, 1H, J 9,2 Hz), 7,31-7,10 (m, 5H), 6,86 (t, 1H, J 74,4 Hz), 4,37 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). CLEM (IEN+) 368 (M+H)⁺, TR 2,54 minutos.

EJEMPLO 2

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-b]piridazina

Preparado a partir de *Ejemplo 1* (200 mg, 0,54 mmol), *Intermedio 5* (113 mg, 0,54 mmol), carbonato sódico (172 mg, 1,63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,054 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) de acuerdo con el *Método General A*. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (117 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,99 (s, 2H), 8,03 (d, 1H, J 9,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,29-7,07 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 3,80-3,68 (m, 8H), 2,40 (s, 3H). CLEM (IEN+) 453,3 (M+H)⁺, TR 2,45 minutos.

EJEMPLO 3

Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxílico

Preparado a partir de *Ejemplo 1* (200 mg, 0,54 mmol), *Intermedio 6* (136 mg, 0,54 mmol), carbonato sódico (172 mg, 1,63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,054 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) de acuerdo con el *Método General A*. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (60 mg, 26 %) en forma de un sólido de color gris. δ_H (DMSO-d₆) 8,95 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J 8,8 Hz), 7,29-7,07 (m, 5H), 4,54 (d, 2H, J 12,8 Hz), 4,36 (s, 2H), 3,15 (t, 3H, J 12 Hz), 2,39 (s, 3H), 1,89 (d, 2H J 10,8 Hz), 1,52-1,49 (m, 2H). CLEM (IEN+) 495,3 (M+H)⁺, TR 1,70 minutos.

EJEMPLO 4

4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

Preparado a partir de *Ejemplo 1* (200 mg, 0,54 mmol), *Intermedio 7* (120 mg, 0,54 mmol), carbonato sódico (172 mg, 1,63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,054 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) de acuerdo con el *Método General A*. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (8 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 9,02 (s, 2H), 8,15 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H, J 9,2 Hz), 7,67 (d, 1H, J 9,2 Hz), 7,29-7,07 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). CLEM (IEN+) 466,2 (M+H)⁺, TR 2,06 minutos.

EJEMPLO 5

4-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}bencenosulfonamida

Preparado a partir de *Ejemplo 1* (200 mg, 0,54 mmol), éster de pinacol del ácido 4-sulfamoilfenilborónico (153 mg, 0,54 mmol), carbonato sódico (172 mg, 1,63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,054 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) de acuerdo con el *Método General A*. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (73 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,22 (d, 2H, J 8,8 Hz), 8,11 (d, 1H, J 9,2 Hz), 7,96 (d, 2H, J 8,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,48 (s a, 2H), 7,34-7,09 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). CLEM (IEN+) 445,2 (M+H)⁺, TR 2,20 minutos.

EJEMPLO 6

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de *Intermedio 10* (250 mg, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Después se añadió cloruro de mesilo (63 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5-10 % en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (50 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 9,01 (s, 2H), 8,05 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,69 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,44-7,07 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,32-3,21 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). CLEM (IEN+) 530,3 (M+H)⁺, TR 2,4 minutos.

EJEMPLO 7

(1R,5S)-3-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo

A una suspensión de *Ejemplo 1* (202 mg, 0,55 mmol) e *Intermedio 8* (238 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (1 ml) se le añadió complejo dicloruro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (18 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x vacío/N₂) y se calentó a 100 °C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (2 x 25 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 40-100 % de EtOAc en hexano) y el material resultante se liofilizó en acetonitrilo/agua, para proporcionar el *compuesto del título* (232 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,95 (s, 2H), 8,03 (d, 1H, J 9,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J 9,5 Hz), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,10-7,20 (m, 2H), 4,50 (dd, 2H, J 13,2, 3,5 Hz), 4,37 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,09 (d, 2H, J 12,3 Hz), 2,83 (s, 1H), 2,61-2,67 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,36-1,44 (m, 2H). CLEM (IEN+) (pH 10) 535 (M+H)⁺, TR 2,74 minutos.

EJEMPLO 8

Ácido (1R,5S)-3-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A una solución agitada de *Ejemplo 7* (218 mg, 0,41 mmol) en THF (11 ml) se le añadió hidróxido de litio (69 mg, 1,64 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (10 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 2M. El sólido de color amarillo que precipitó lentamente se retiró por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20 % en DCM) y el residuo se liofilizó en acetonitrilo/metanol/agua, para proporcionar el *compuesto del título* (124 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,12-12,36 (m, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,03 (d, 1H, J 9,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J 9,5 Hz), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J 74,3 Hz), 7,10-7,21 (m, 2H), 4,46-4,55 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 2,67-2,71 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,34-1,42 (m, 2H). CLEM (IEN+) (pH 10) 521 (M+H)⁺, TR 2,16 minutos.

EJEMPLO 9

2-(5-[3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirimidin-2-il)propan-2-ol

A una suspensión de *Ejemplo 1* (200 mg, 0,54 mmol) y éster de pinacol del ácido 2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidina-5-borónico (216 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (1 ml) se le añadió complejo dicloruro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (18 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x vacío/N₂) y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-10 % en EtOAc) y el residuo se liofilizó en acetonitrilo/agua, para proporcionar el *compuesto del título* (231 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,37 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,83 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J 74,3 Hz), 7,11-7,21 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). CLEM (IEN+) (pH 10) 426 (M+H)⁺, TR 2,10 minutos.

EJEMPLO 10

(6-Cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)(2,5-diclorofenil)metanona

Una solución de *Intermedio 11* (5,4 g, 27 mmol) en EtOH (40 ml) se trató con *Intermedio 12* (9,5 g, 36 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1,5 h, después se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexano) para proporcionar el *compuesto del título* (6,2 g, 59 %) en forma de un aceite de color pálido. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 2,51 (s, 3H).

EJEMPLO 11

3-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina

5 A una suspensión de *Intermedio 14* (205 mg, 0,53 mmol) ácido hipofosforoso (0,1 ml) en ácido acético (1,5 ml) se le añadió yodo (25 mg). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (10 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se decantó y se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se purificó mediante CL preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (105 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J 0,3 Hz), 7,97 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,48 (m, 3H), 7,34 (dd, 1H, J 8,5, 2,6 Hz), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). CLEM (pH 10) 10 373 MH+, TR 1,65 minutos.

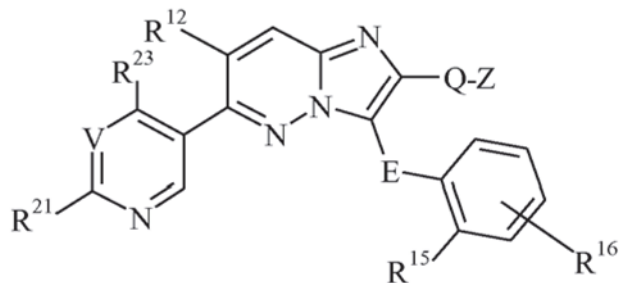
EJEMPLO 121-[5-(2-Metil-3-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol

15 Preparado a partir de *Intermedio 17* (200 mg, 0,77 mmol), *Intermedio 16* (1,08 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (26 mg, 0,031 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (2 ml) mediante el *Método General A* para proporcionar el *compuesto del título* (145 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,85 (s, 2H), 8,11 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 4,34 (d, J 11,1 Hz, 2H), 4,11 (d, J 11,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H). CLEM (pH 10) 443,6 (M+H)⁺, TR 2,23 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 cocristal del mismo:

5



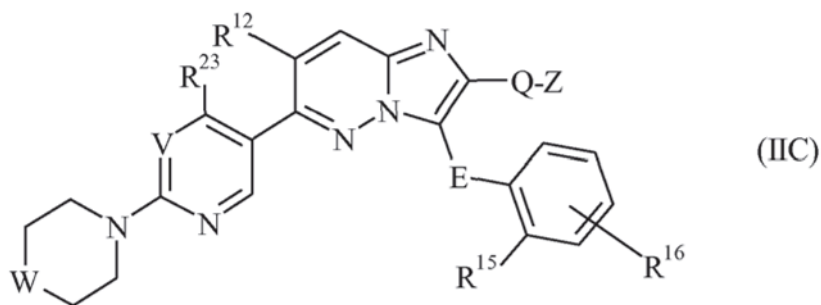
(IIB)

en donde

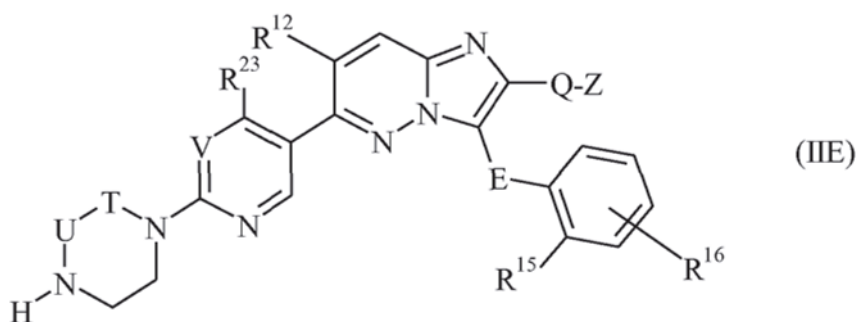
- 10 E representa -O-, -CH₂- o -C(O)-;
 Q representa -CH₂-;
 Z representa hidrógeno o metilo;
 V representa C-R²² o N;
 R¹² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;
 15 R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi o trifluorometoxi;
 R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi o amino;
 R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa heterocicloalquilo (C₃₋₇) o heterobicicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre trifluorometilo, hidroxil, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxycarbonilo C₂₋₆;
 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 (IIC), (IIE) o (IIL) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un cocristal del mismo:

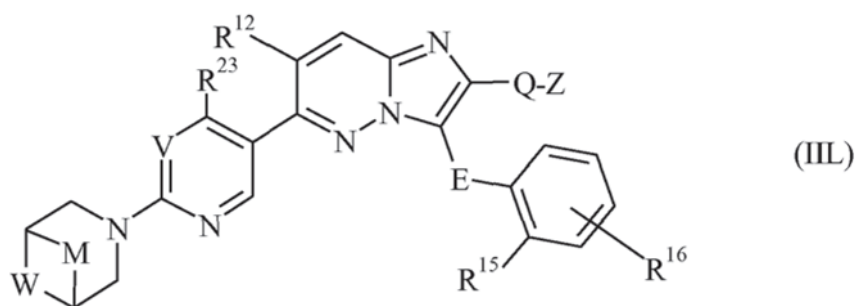


(IIC)



(IIE)

30



en donde

- 5 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 U representa C(O) o S(O)₂;
 W representa O, N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 R³¹ representa alquilsulfonilo C₁₋₆;
 10 R³² representa hidrógeno, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxi o alcoxicarbonilo C₂₋₆;
 R³³ representa hidrógeno; 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 E representa -CH₂-
 15 .
5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R¹⁵ representa difluorometoxi.
- 20 6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:
- 3-[2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-b]piridazina;
 ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)encil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxílico;
 4-(5-{3-[2-(difluorometoxi)encil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona;
 25 3-[2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]imidazo[1,2-b]piridazina;
 (1R,5S)-3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)encil]metil}-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-2-il]-3-
 azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo;
 ácido (1R,5S)-3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)encil]metil}-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-2-il]-3-
 30 azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico;
 2-(5-{3-[2-(difluorometoxi)encil]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol; y
 1-[5-(2-metil-3-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol.
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 terapia.
 35
8. 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 trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNF α .
- 40 9. 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.
- 45 10. 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.
- 50 11. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 10 que comprende adicionalmente un principio activo farmacéutico adicional.