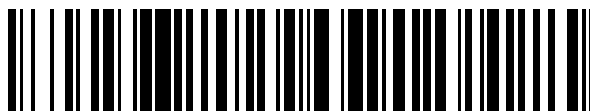


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 921**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 471/14	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
C07D 498/12	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
C07D 513/14	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/453	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/4535	(2006.01)	
A61K 31/454	(2006.01)	
A61K 31/4545	(2006.01)	
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 19/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2014 PCT/EP2014/074887**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15075025**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2014 E 14799475 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 3071567**

54 Título: **Compuestos tricíclicos de imidazol como inhibidores de hidroxilasa de triptófano**

30 Prioridad:

19.11.2013 WO PCT/IB2013/060243

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

23.01.2018

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BUR, DANIEL;
GRISOSTOMI, CORINNA;
NAYLER, OLIVER;
REMEN, LUBOS;
VERCAUTEREN, MAGALI y
WELFORD, RICHARD**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 650 921 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).

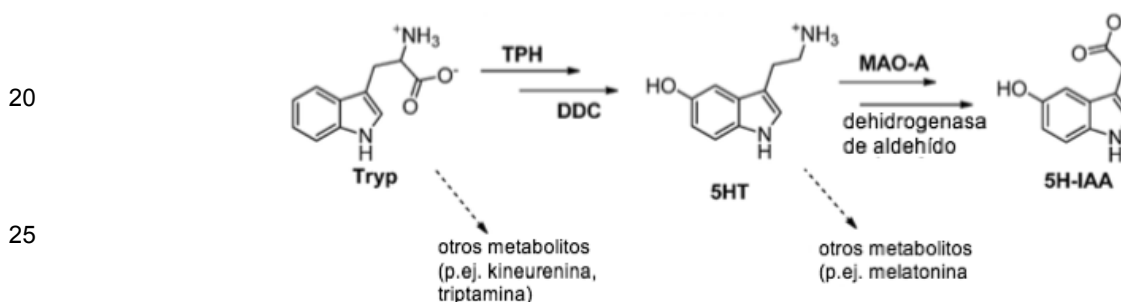
Compuestos tricíclicos de imidazol como inhibidores de hidroxilasa de triptófano

Descripción

5 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazol tricíclicos de Fórmula (I), y su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I), y especialmente su uso como inhibidores de TPH.

10 **[0002]** La serotonina de amina biogénica (5HT) es un mensajero bioquímico y regulador que señala a través de 13 receptores que están distribuidos por todo el sistema nervioso y los órganos periféricos. 5HT se sintetiza en 2 pasos del aminoácido dietético L-triptófano (L-Trip). El primer paso limitante de la tasa en el metabolismo del triptófano - serotonina es la hidroxilación de L-Trip por la hidroxilasa de triptófano de oxigenasa dependiente de la pterina no hemo (TPH).

15



30 Esquema 1: El metabolismo de triptofano-serotonina y los principales metabolitos detectables del mismo (5HT) y ácido acético 5-hidroxiindol (5HIAA)

35 **[0003]** Esto es seguido por una rápida descarboxilación de 5-hidroxitriptófano por la enzima decarboxilasa de aminoácido aromático (DDC). El 5HT se metaboliza adicionalmente a ácido acético 5-hidroxiindol (5HIAA) mediante una combinación de monoaminoxidasa A (MAO-A) y, posteriormente, una deshidrogenasa aldehído. 5HIAA se excreta en la orina. Una vía metabólica 5HT adicional en la glándula pineal conduce a la producción de melatonina que está involucrada en la regulación circadiana del ciclo de sueño-vigilia.

40 **[0004]** TPH comprende dos isoformas: TPH2 se expresa principalmente en tipos de células neuronales en el sistema nervioso central (SNC), mientras que TPH1 se expresa principalmente en los tejidos periféricos, incluyendo las células entrocromafinas (CE) en el intestino, donde es responsable de 5HT sintetizante que se almacena en las plaquetas sanguíneas circulantes. El TPH1 y, por lo tanto, el metabolismo alterado de triptófano -serotonina han sido implicados como un posible objetivo farmacológico en diversas fisiopatologías, como enfermedades pulmonares, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial como fibrosis pulmonar (Konigshoff, M. et al. (2010) "Increased expression of 5-hydroxytryptamine2A/B receptors in idiopathic pulmonary fibrosis: a rationale for therapeutic intervention." Thorax 65 (11): 949-955.), hipertensión pulmonar (Ciucan, L. et al. (2013) "Imatinib attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension pathology via reduction in 5-hydroxytryptamine through inhibition of tryptophan hydroxylase 1 expression." Am J Respir Crit Care Med 187 (1): 78-89), neumonitis por radiación (incluida que da lugar o contribuye a la hipertensión pulmonar), asma (Durk, T. y otros (2013). "Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation". m J Respir Crit Care Med 187 (5): 476-485), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA); osteoporosis (Yadav, VK et al. (2010) "Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis". Nat Med 16, 308-312); trastornos gastrointestinales que incluyen enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa (Ghia, JE et al. (2009) "Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis". Gastroenterología 137 (5): 1649-1660), síndrome postinfeccioso del intestino irritable, enfermedad celíaca, estreñimiento idiopático, síndrome del intestino irritable (Brown, PM et al. (2011) "The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome", Gastroenterology 141, 507-516) y síndrome carcinoide (Engelman, K., y otros (1967). "Inhibition of serotonin synthesis by para-chlorophenylalanine in patients with the carcinoid syndrome". N Engl J Med 277 (21): 1103-1108). Otros ejemplos son la enfermedad valvular mixomatosa (Lacerda, CM et al., 2012) "Local serotonin mediates cyclic strain-induced phenotype transformation, matrix degradation, and glycosaminoglycan synthesis in cultured sheep mitral valves". Am J Physiol Heart Circ Physiol 302 (10): H1983-1990); trombosis; trastornos del sueño; dolor; diabetes tipo 1 y tipo 2; enfermedad hepática que incluye, por ejemplo, hepatitis (inducida por virus), fibrosis, trasplante, regeneración; hipertensión aguda y crónica; enfermedad de la arteria coronaria y aórtica; cáncer, incluido, por ejemplo, cáncer de mama (Pai VP et al., 2009) "Altered serotonin physiology in human breast cancers favors paradoxical growth and cell survival." Breast Cancer Res. 11 (6)), cáncer de próstata (Shinka T y otros (2011)

65

"Serotonin synthesis and metabolism- related molecules in a human prostate cancer cell line." *Oncol Lett. Mar*; 2 (2): 211-215) y tumores neuroendocrinos (Hicks RJ. (2010) "Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy." *Cancer Imaging. Oct* 4; 10 Spec no A: S83-91); hemorragia subaracnoidea; migraña abdominal; Síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia); Síndrome de Gilbert; náusea; síndrome de serotonina; trastornos anorrectales funcionales; hinchazón funcional; tolerancia inmune y enfermedades inflamatorias que incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple y esclerosis sistémica (Nowak EC y otros (2012) "Tryptophan hydroxylase-1 regulates immune tolerance and inflammation". *J Exp Med. Oct* 22; 209 (11): 2127-35; Dees C et al. (2011) La serotonina derivada de plaquetas une la enfermedad vascular y la fibrosis tisular. *J Exp Med. May* 9; 208 (5): 961-72).

[0005] TPH2 ha sido implicado como un objetivo de fármaco potencial en una serie de trastornos de la salud neurológicas incluyendo depresión; ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y fobia social; trastornos estéticos; migraña; abuso de sustancias; trastorno por déficit de atención (ADD); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH); desorden bipolar; comportamiento suicida; trastorno del comportamiento; esquizofrenia; Enfermedad de Parkinson; La enfermedad de Huntington; autismo; discinesia; trastornos de la alimentación; diabetes tipo 2; dolor; Enfermedad de Alzheimer; disfunción sexual; y tumores cerebrales.

[0006] El papel de la 5HT en el cerebro como un neurotransmisor está bien caracterizado. El cerebro 5HT se produce rápidamente después de la captación de L-Trip circulante del plasma (Hyyppa, MT, y otros (1973) "Rapid accumulation of H3-serotonin in brains of rats receiving intraperitoneal H3-tryptophan: effects of 5,6-dihydroxytryptamine or female sex hormones", *J Neural Transm* 34, 111-124). La producción de cerebro 5HT se sondeó ampliamente en los años 1990 y 2000, siendo la herramienta más prominente la administración intravenosa (iv) de ¹⁴C-1-metilo-triptófano que se toma-up en el cerebro (Diksic, M. (2001) "Labelled alpha-methyl-L-tryptophan as a tracer for the study of the brain serotonergic system", *J Psychiatri Neurosci* 26, 293-303; Diksic, M., y Young, SN (2001) "Study of the brain serotonergic system with labeled alpha- methyl-L-tryptophan", *J Neurochem* 78, 1185-1200). A menudo una ventaja de este enfoque es que el 5HT ¹⁴C-1-metilo producido no se metaboliza más y se acumula en el cerebro. Sin embargo, esta y otras posibles alteraciones del metabolismo podrían conducir igualmente a perturbaciones no deseadas en el sistema de síntesis de 5HT causadas simplemente por el apéndice adicional de metilo.

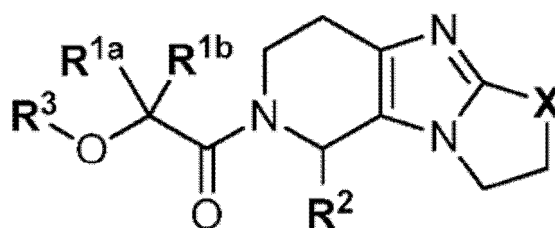
[0007] En la periferia, 5HT se produce predominantemente por TPH1 en un número de órganos. Las células enterocromafines del intestino a menudo se citan como el sitio periférico primario de la síntesis de 5HT, donde desempeña papeles entre otros en la actividad motora intestinal, sensación visceral y secreción intestinal (Bertrand, PP y Bertrand, RL (2010) "Liberación y captación de serotonina en el tracto gastrointestinal", *Auton Neurosci* 153, 47-57; Hasler, WL (2009) "Serotonin and the GI tract ", *Curr Gastroenterol Rep* 11, 383-391). La serotonina secretada por la CE finalmente encuentra su salida del tejido hacia la sangre. Allí, 5HT es absorbido activamente por las plaquetas de la sangre, donde se almacena. Las plaquetas activadas disgregan 5HT y posteriormente sirven como un vasoconstrictor y ayudan a regular la hemostasis y la coagulación de la sangre. Linder et al. (2009) caracterizaron recientemente concentraciones de 5HT en varios órganos de la rata (Linder, AE, y col., (2009) "Body distribution of infused serotonin in rats", *Clin Exp Pharmacol Physiol* 36, 599-601). Notablemente, se encontró que el pulmón tenía una concentración similar de 5HT en el intestino. Otros investigadores han medido la expresión del gen TPH1 por qPCR y los resultados sugieren que TPH1 probablemente esté activo en otros órganos, incluyendo el timo y el bazo (Walther, DJ y M. Bader (2003). "A unique central tryptophan hydroxylase isoform". *Biochem Pharmacol* 66 (9): 1673 - 1680). Además, se cree que concentraciones significativamente elevadas de 5HT son responsables de ciertas afecciones asociadas con tumores carcinoides (conocido como síndrome carcinoide).

[0008] El inhibidor de TPH reportado más temprano utilizado *in vivo* era p-clorofenilalanina (PCA). PCA se demostró para bajar 5HT tanto en el intestino (~50% original) y el cerebro (~20% original) después de la dosificación de 200 mg/kg intra peritoneal (ip) cuatro veces al día (QID) durante 3 días (Weber, LJ (1970) "p-Chlorophenylalanine depletion of gastrointestinal 5-hydroxytryptamine", *Biochem Pharmacol* 19, 2169-2172). La PCA también mostró utilidad en un modelo de xenoinjerto de colangiocarcinoma, donde se observó una reducción drástica en el volumen tumoral (Alpini, G., et al. (2008) "Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth", *Cancer Res* 68, 9184 - 9193). Tras el descubrimiento de la enzima periférica TPH1 (Walther, DJ, y otros (2003) "Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform", *Science* 299, 76), varios estudios que indican los roles de la 5HT periférica en la enfermedad revelaron la potencial de TPH1 como un objetivo de drogas. La compañía Lexicon Pharmaceuticals Ltd ha sintetizado y caracterizado una serie de inhibidores de molécula pequeña de TPH1. Se demostró que LP533401 baja el intestino 5HT en ratones sin afectar las concentraciones cerebrales (Liu, Q., et al. (2008) "Discovery and characterization of novel tryptophan hydroxylase inhibitors that selectively inhibit serotonin synthesis in the gastrointestinal tract", *J Pharmacol Exp Ther* 325, 47 - 55). LP533401 se ha caracterizado además en modelos de osteoporosis en ratones y ratas (Yadav, VK, et al. (2010) "Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis", *Nat Med* 16, 308-312) LX1031 ((S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6- [(R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-bifenilo-4-ilo)-etoxi]-pirimidina-4-ilo}-fenilo)-propiónico, WO2007/089335) fue el primer inhibidor de TPH de Lexicon Pharmaceuticals Ltd en entrar en ensayos clínicos y similar a LP533401 reduce 5HT en el yeyuno, con solo una pequeña reducción observado en el colon y sin efecto sobre el cerebro 5HT. En una fase IIa qid LX1031 estudio no afectó a 5-HT en la sangre y tenía efectos muy modestos en 5HIAA urinaria (hasta un 30% reducción) (Brown, PM,

et al. (2011) "The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome", *Gastroenterology* 141, 507-516). Otro inhibidor de molécula pequeña de TPH1 es LX1032 ((S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-((R)-1-[4-cloro-2-(3-metilo-pirazol) éster etílico del ácido-1-ilo)-fenilo]-2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidina-4-ilo)-fenilo]-propiónico, WO2008/073933), que se describe que está en estudios clínicos para síndrome carcinoide.

[0009] La presente invención, por lo tanto, proporciona nuevos derivados de imidazol tricíclicos de fórmula (I) que son inhibidores no peptídicos de TPH humanos potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la enfermedad o trastorno caracterizado por una velocidad alterada del metabolismo de triptófano-serotonina, que comprende especialmente fibrosis pulmonar; hipertensión pulmonar incluyendo hipertensión arterial pulmonar; asma; osteoporosis; colitis ulcerosa; síndrome del intestino irritable; síndrome carcinoide; cáncer que incluye cáncer de mama, cáncer de próstata y tumores neuroendocrinos con secreción elevada de serotonina (por ejemplo, tumores carcinoideos); y enfermedades inflamatorias que incluyen esclerosis múltiple y esclerosis sistémica.

1) En una primera realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



Formula (I)

donde

X representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-S-$, $^*-CH_2-O-$, o $^*-CH_2-NR^x-$ en el que R^x representa hidrógeno, $-CO-(C_{1-4})$ alquilo, $-(C_{1-3})$ alquilo (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, o $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi; en donde los asteriscos indican el enlace unido al anillo de imidazol; R^{1a} y R^{1b} representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo;

R^2 representa arilo (especialmente fenilo) o heteroarilo (especialmente heteroarilo de 5 ó 6 miembros, especialmente piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, oxadiazolilo), en el que dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir o mono-, di-, o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- $C_{(1-4)}$ alquilo;
- $C_{(1-4)}$ alcoxi;
- $C_{(3-6)}$ cicloalquilo;
- $C_{(1-3)}$ fluoroalquilo;
- $C_{(1-3)}$ fluoroalquilo;
- halógeno;
- ciano;
- $-(CH_2)_n-NR^{21}R^{22}$; donde n representa el número entero 0 o 1; y

➤ R^{21} y R^{22} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}); o

➤ R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado de heterociclo de 4 a 7 miembros, en el que dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

- $-CO-NR^{23}R^{24}$, en el que R^{23} y R^{24} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) alquilo;
- $-CO-NH-CN$;
- $-NR^{25}-CO-NR^{26}R^{27}$, en el que R^{25} , R^{26} y R^{27} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) alquilo;
- $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi;
- fenilo;
- hidroxil- (C_{1-4}) alquilo;
- (C_{1-3}) -alquilo (C_{1-4}) alquilo;
- hidroxil- (C_{2-4}) alcoxi; o
- (C_{1-3}) -alquilo (C_{2-4}) alcoxi;

R^3 representa arilo (especialmente fenilo) o heteroarilo (especialmente heteroarilo de 5 ó 6 miembros, especialmente piridinilo o pirimidinilo), en el que dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir o mono-, di-, o tri-sustituido

5 (especialmente mono- o di-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

• $-NR^4-SO_2-Y-R^5$, en el que

10 $\triangleright R^4$ representa hidrógeno o alquilo (1-3 C) alquilo; Y representa un enlace directo; y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente metilo), o (C_{3-6}) cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o

$\triangleright R^4$ representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) alquilo; Y representa $-NR^Y-$ en el que R^Y representa alquilo (C_{1-3}); y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente R^4 representa hidrógeno, Y representa $-N(CH_3)-$ y R^5 representa (C_{1-4}) alquilo); o

15 $\triangleright R^4$ y R^5 junto con el nitrógeno y el $-SO_2-Y$ -grupo al que están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros de, en donde Y representa un enlace directo o $-NR^Y-$ en el que R^Y representa (C_{1-3}) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo o 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);

20 • $-CO-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), o (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno o metilo, y el otro de R^6 y R^7 representa alquilo (C_{1-4}), o (C_{3-6}));

• $-SO_2-R^8$ en la que R^8 representa (C_{1-5}) alquilo, o $-NR^{81}R^{82}$, en el que R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) alquilo;

• $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; en la que m representa el número entero 0 o 1; y

25 $\triangleright R^9$ y R^{10} representan independientemente hidrógeno, (C_{1-4}) alquilo, (C_{2-3}) fluoroalquilo, hidroxil (C_{2-4}) alquilo, (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}) alquilo; o

30 $\triangleright R^9$ y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo $-NR^{11}$ -wherein R^{11} representa (C_{1-4}) alquilo, y en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (en particular, dicho anillo es morfolina-4-ilo, 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, o 1-metilo-piperazina-4-ilo);

• $C_{(1-4)}$ alquilo;

• (C_{3-6}) cicloalquilo;

• (C_{1-4}) alcoxi;

35 • (C_{1-3}) fluoroalquilo;

• (C_{1-3});

• halógeno;

• ciano; o

• heteroarilo de 5 miembros (especialmente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo).

40 **[0010]** Los compuestos de Fórmula (I) contienen al menos uno y posiblemente más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros o en forma estereoisoméricamente enriquecida, preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una manera conocida por una persona experta en la técnica.

50 **[0011]** El término "enriquecido", por ejemplo cuando se utiliza en el contexto de enantiómeros se entiende en el contexto de la presente invención para significar sobre todo que el enantiómero respectivo está presente en una relación (mutatis mutandis: pureza) de al menos 70:30, y notablemente de al menos 90:10 (mutatis mutandis: pureza de 70%/90%) con respecto al otro enantiómero respectivo. Preferiblemente, el término se refiere al enantiómero esencialmente puro respectivo. El término "esencialmente", por ejemplo cuando se usa en un término tal como "esencialmente puro" se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el estereoisómero/composición/compuesto respectivo, etc. consiste en una cantidad de al menos 90, especialmente de al menos 95, y en particular de al menos 99 por ciento en peso del respectivo estereoisómero/composición/compuesto puro etc.

[0012] En algunos casos, los compuestos de fórmula (I) pueden contener formas tautoméricas. dichas formas tautoméricas están abarcadas en el alcance de la presente invención.

60 **[0013]** Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, esto se pretende que signifique también un solo compuesto, sal, enfermedad o similar.

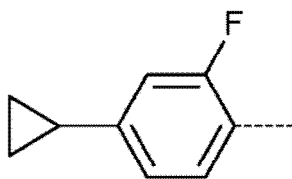
[0014] Cualquier referencia a un compuesto de Fórmula (I) debe entenderse por referirse también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, como sea apropiado y conveniente.

65

[0015] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u orgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto sujeto. Para referencia véase por ejemplo "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals ", Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

[0016] La presente invención también incluye compuestos marcados de fórmula (I) isotópicamente marcados, especialmente ^2H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos han sido cada uno sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza. Compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente ^2H (deuterio) marcado y sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo ^2H más pesado (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo que resulta por ejemplo en un aumento en la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, o puede conducir a la reducción de la inhibición de enzimas del citocromo P450, lo que resulta por ejemplo en un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados solo con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente en absoluto. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse de forma análoga a los métodos descritos a continuación, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

[0017] En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea de puntos muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



es el grupo 2-fluoro-4-ciclopropilo-fenilo.

[0018] Definiciones proporcionadas en el presente documento están destinadas a aplicarse de manera uniforme a los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (I_E) como se defina en una cualquiera de las realizaciones 1) a 32), y, mutatis mutandis, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones a menos que otra definición expresamente proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término defina y pueda reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos como se defina aquí.

[0019] El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

[0020] El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "(C_{x-y}) alquilo" (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se defina anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo (C₁₋₄) alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos C₍₁₋₄₎alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo y etilo. El más preferido es metilo.

[0021] El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- en el que el alquilo se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "(C_{x-y}) alcoxi" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo (C₁₋₄) alcoxi significa un grupo de la fórmula (C₁₋₄) alquilo-O- en el que el término "(C₁₋₄) alquilo" tiene el significado dado previamente. Ejemplos de grupos (C₁₋₄) alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Metoxi es preferido.

[0022] El término "(C₁₋₃) fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "(C_{x-y}) fluoroalquilo" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo tal como se defina anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo (C₁₋₃) fluoroalquilo contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos (C₁₋₃) fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos (C₁)

fluoroalquilo tales como trifluorometilo o difluorometilo.

[0023] El término "(C₁₋₃)" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "(C_{x-y}) fluoroalcoxi" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se defina anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo (C₁₋₃) fluoroalcoxi contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos (C₁₋₃) fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Son preferidos los grupos (C₁) fluoroalcoxi tales como trifluorometoxi y difluorometoxi.

[0024] El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de tres a siete átomos de carbono. El término "(C_{x-y})cicloalquilo" (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se defina anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo (C₃₋₇) cicloalquilo contiene de tres a siete átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferido es ciclopropilo.

[0025] El término "arilo", usado solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. Los grupos arilo mencionados anteriormente no están sustituidos o están sustituidos como se defina explícitamente.

[0026] Para el sustituyente "R²" representa arilo, el término significa especialmente fenilo. El grupo arilo tal como se usa para el sustituyente "R²" está no sustituido o mono-, di-, o tri-sustituido como se ha definido de forma explícita; especialmente mono, di o trisustituido. Los sustituyentes de dichos grupos arilo tal como se usa para el sustituyente "R²" se seleccionan independientemente de (C₁₋₄) alquilo; (C₁₋₄) alcoxi; (C₃₋₆)cicloalquilo; (C₁₋₃) fluoroalquilo; (C₁₋₃); halógeno; ciano; -(CH₂)_n-NR²¹R²²; en la que n y R²¹ y R²² son como se definen explícitamente; -CO-NR²³R²⁴, en el que R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) alquilo; -CO-NH-CN; -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁷, en el que R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) alquilo; -CO-(C₁₋₄) alcoxi; o fenilo; o, además de lo anterior en la lista: hidroxilo (C₁₋₄) alquilo; hidroxilo-(C₂₋₄) alcoxi; (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄) alquilo; o (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄) alcoxi. En particular, los sustituyentes de los grupos R² representa fenilo se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄); (C₃₋₆)cicloalquilo; (C₁₋₃); halógeno; ciano; hidroxilo-(C₁₋₄) alquilo; hidroxilo-(C₂₋₄) alcoxi; (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄) alquilo; o (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄) alcoxi; especialmente entre (C₁₋₄) alquilo; (C₃₋₆)cicloalquilo; o halógeno. Los sustituyentes particulares se seleccionan independientemente entre metilo, metoxi, ciclopropilo, trifluorometoxi, flúor, cloro, ciano, metoximetilo, metoxicarbonilo, 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxi-etoxi o 2-metoxipropan-2-ilo; especialmente de metilo, ciclopropilo, flúor o cloro. Ejemplos particulares de tales grupos arilo tal como se usa para "R²" son 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-4-metilfenilo, 2,5-difluoro-4-metilfenilo y 4-ciclopropilo-2-fluoro-fenilo. Además, los ejemplos más particulares de tales grupos arilo tal como se usa para "R²" son 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-ciano-fenilo, 2-fluoro-4-metoximetilo-fenilo, 2-fluoro-4-metoxicarbonilo-fenilo, 2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-4-(2-hidroxi-propan)-2-ilo-fenilo, 2-fluoro-4-(2-metoxi-propan-2-ilo)-fenilo y 2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo.

[0027] Para el sustituyente "R³" representa arilo, el término significa especialmente fenilo. El grupo arilo tal como se usa para el sustituyente "R³" está no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido como se ha definido de forma explícita; notablemente es mono, di o trisustituido; especialmente di-sustituido en el que un sustituyente está unido en posición para con respecto al punto de unión al resto de la molécula. Ejemplos particulares de tales grupos arilo tal como se usa para "R³" son 4-cloro-2-etilfenilo, 2-etilo-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-ciano-fenilo, 2-cloro-4-ciano fenilo, 2-cloro-4-trifluorometilo-fenilo, 2-cloro-4-(dimetilcarbamoilo)-fenilo, 2-cloro-4-(morfolina-4-ilo)-fenilo y 2-cloro-4-(morfolinina) 4-IL-metilo-fenilo.

[0028] El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo de 5 a 10 miembros monocíclico o un anillo aromático bicíclico que contiene uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo son grupos heteroarilo de 5 miembros tales como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo; grupos heteroarilo de 6 miembros tales como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y grupos heteroarilo bicíclicos de 8 a 10 miembros tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente no están sustituidos o están sustituidos como se defina explícitamente.

[0029] En caso de que "R²" representa "heteroarilo", el término significa los grupos heteroarilo, en particular los grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros, como se ha definido antes. En una realización, el término se refiere especialmente a tiofenilo, tiazolilo, oxadiazolilo y piridinilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente tal como se usa para el sustituyente "R²" están no sustituido o sustituido definido explícitamente. En particular, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente son mono-, o, en el que los subconstituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄) di-sustituido; (C₃₋₆)cicloalquilo; (C₁₋₃) fluoroalquilo; halógeno; -NR²¹R²²; en la que R²¹ y R²² representan independientemente C₍₁₋₄₎alquilo; -CO-NR²³R²⁴, en el que R²³ y R²⁴ representan

independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) alquilo; -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁷, en el que R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente uno de R²⁶ y R²⁷ representa C₍₁₋₄₎alquilo, y el restante de R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan hidrógeno); -CO-(C₁₋₄) alcoxi; o fenilo; o, además de lo anterior en la lista: hidroxil (C₁₋₄) alquilo; hidroxil-(C₂₋₄) alcoxi; (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄) alquilo; o (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄) alcoxi. En una sub-realización, los sustituyentes se seleccionan especialmente de entre alquilo (C₁₋₄); (C₃₋₆)cicloalquilo; (C₁₋₃) fluoroalquilo; o halógeno. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo tal como se usa para el sustituyente "R²" son 3-fluoro-tiofeno-2-ilo, 4-(dimetilo-carbamoilo) tiofeno-2-ilo, 5-(dimetilo-carbamoilo)-3-fluoro-tiofeno-2-ilo, 4-(metoxi-carbo-nilo)-tiofeno-2-ilo, 4-(cianocarbamoilo)-tiofeno-2-ilo, 4-metilo-tiazol-5-ilo, 2-metilo-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetilo-tiazol-5-ilo, 2-etilo-4-metilo-tiazol-5-ilo, 2-isopropilo-4-metilo-tiazol-5-ilo, 4-metilo-2-trifluorometilo-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-tiazol-5-ilo, 4-(metilo-carbamoilo)-tiazol-2-ilo, 4-(etoxicarbonilo)-tiazol-2-ilo, 2-(3-etilureido)- tiazol-4-ilo, 2-fenilo-tiazol-5-ilo, 3-fenilo-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 5-cloro-piridina-2-ilo, 4-cloro-piridina-2-ilo, 3-fluoro-piridina-2-ilo, 5-fluoro-3-metilo-piridina-2-ilo, 3-fluoro-5-metilo-piridina-2-ilo, 5-cloro-3-fluoro-piridina-2-ilo, 5-ciclopropilo-3-fluoro-piridina-2-ilo.

[0030] En caso de que "R³" representa "heteroarilo", el término significa los grupos heteroarilo, grupos heteroarilo especialmente de 5 ó 6 miembros (grupos heteroarilo especialmente 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno) como se ha definido antes. En una realización, el término se refiere especialmente a piridinilo o pirimidinilo, en particular piridinilo que está unido al resto de la molécula en la posición 3 o pirimidinilo que está unido al resto de la molécula en la posición 5. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente como utilizado para el sustituyente "R³" están no sustituidos o mono-, di-, o tri-sustituidos definidos como explícitamente; notablemente mono-, di- o tri-sustituido; especialmente di-sustituidos en el que un sustituyente está unido en posición con respecto al punto de unión al resto de la molécula. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo que se usan para el sustituyente "R³" son 2-etilo-6-metilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-ciano-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-ciclopropilo-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-ciclopropilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-trifluorometilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-oxazol-2-ilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(3,3-difluoro-azetidina-1-ilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(morfolina-4-ilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(4-metilo-piperazina-1-ilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridina-3-ilo, 2-cloro-piridina-3-ilo, 2-trifluorometilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-4-etilo-pirimidina-5-ilo, 2-cloro-6-(metilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(etilo-(metilo)-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilo-(metilo)-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 6-(ciclopropilo-carbamoilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(isopropilo-(metilo)-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(N-metilo-metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-metoxi-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-piridina-3-ilo, 6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxo-[1,2,5]tiadiazolidina-2-ilo)-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)amino]piridina-3-ilo, 4-etilo-2-(metilsulfonamida)-pirimidina-5-ilo. Además, otros ejemplos particulares de grupos heteroarilo tal como se usa para el sustituyente "R³" son 2-cloro-6-(dimetilamino)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-[(2-hidroxietilo)-metilamino]piridina-3-ilo, 2-cloro-6-[(2-metoxietilo) metilamino]piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetilo) metilamino]piridina-3-ilo, 6-(ciclopropilo-carbamoilo)-2-ciclopropilo-piridina-3-ilo y 2-ciclopropilo-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo.

[0031] El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

[0032] Un ejemplo de un grupo "-(CH₂)_n-NR²¹R²²" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R² es dimetilamino.

[0033] Los ejemplos de grupos "-CO-NR²³R²⁴" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R² son metilo-carbamoilo, y dimetilo-carbamoilo.

[0034] Un ejemplo de un grupo "-NR²⁵-CO-NR²⁶R²" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R² es 3-etilureido.

[0035] Los ejemplos de grupos "-(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰", en el que R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5, o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo -NR¹¹- en el que R¹¹ representa C₍₁₋₄₎alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R³, respectivamente, como se usa para el sustituyente R^{3a}, son especialmente aquellos en los que R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5-, o 6 miembros, donde dicho anillo o bien contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo -NR¹¹- en el que R¹¹ representa C₍₁₋₄₎alquilo; o en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor. Ejemplos de tales grupos "-(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰" son morfolina-4-ilo, (morfolina-4-ilo)-metilo, 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, y 1-metilo-piperazina-4-ilo.

[0036] se entiende que en los grupos "-NR⁴-SO₂-YR⁵", en el que R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno y el -SO₂-Y-grupo al que están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R³, respectivamente, como se usa para el sustituyente R^{3a}, el fragmento de anillo formado por R⁴ y R⁵ es carbocíclico y no contiene heteroátomos adicionales (además de fragmento -N-SO₂-Y- que es parte del anillo). Lo mismo se aplica mutatis mutandis para los grupos "-NR⁴³-SO₂-R⁵³" y "-NR⁴⁴-SO₂-NR⁷⁴-R⁵⁴". Los ejemplos de grupos "-NR⁴-SO₂-Y-R⁵" son metilsulfonamida, *n*-metilo-metilsulfonamida, y 1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo; así como (N,N-dimetilsulfamoilo)-

amino, y 5-metilo-1,1-dioxo-[1,2,5]tiadiazolidina-2-ilo.

[0037] Los ejemplos de grupos "-CO-NR⁶R⁷" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R³, respectivamente, como se usa para el sustituyente R^{3a}, son metilo-carbamoilo, dimetilo-carbamoilo, etilo-(metilo) carbamoilo, ciclopropilo-carbamoilo, ciclopropilo-(metilo) carbamoilo, isopropilo-(metilo) carbamoilo.

[0038] Los ejemplos de un grupo "-SO₂-R⁸" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R³, respectivamente, como se usa para el sustituyente R^{3a}, son metilsulfonilo, sulfamoilo, *n*-metilosulfamoilo, y *N,N*-dimetilsulfamoilo.

[0039] Ejemplos de "hidroxi-(C₁₋₄ grupos) alquilo" como se usa para los sustituyentes del grupo R² son hidroximetilo, y 2-hidroxipropan-2-ilo.

[0040] Ejemplos de grupos "(C₁₋₃)alcoxi-(C₁₋₄) alquilo" como se usa para los sustituyentes del grupo R² son metoximetilo, y 2-metoxipropan-2-ilo.

[0041] Un ejemplo de un "hidroxi-(C₂₋₄ grupo) alcoxi" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R² es 2-hidroxi-etoxi.

[0042] Un ejemplo de un "(C₁₋₃), alcoxi (C₂₋₄) grupo alcoxi tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R² es 2-metoxi-etoxi.

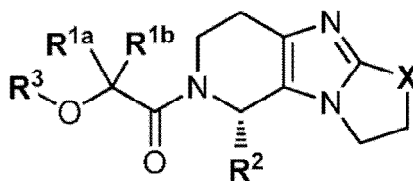
[0043] Un ejemplo de un grupo "-CO-(C₁₋₄) alcoxi" tal como se utiliza para los sustituyentes del grupo R² es metoxi-carbonilo.

[0044] Siempre que la palabra "entre" se utiliza para describir un rango numérico, es de entenderse que los puntos finales del intervalo indicado se incluyen explícitamente en la gama. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe que es entre 40°C y 80°C, esto significa que al final los puntos 40°C y 80°C se incluyen en el intervalo; o si una variable se define por ser un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

[0045] A menos con respecto a las temperaturas usadas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la actual aplicación a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura y menos 10°C hasta y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde y menos 5°C hasta y más 5°C. Además, el término "temperatura ambiente" como se usa aquí se refiere a una temperatura de 25°C.

[0046] Otras formas de realización de la invención se presentan más adelante.

2) Un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), en el que la configuración absoluta del átomo de carbono que lleva el sustituyente R² es como se representa en la fórmula (I_E):



Formula (I_E).

3) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con realizaciones 1) o 2) en la que R^{1a} y R^{1b} representan ambos hidrógeno.

4) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que X representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -S-, * -CH₂-O-, o * -CH₂-NR^x -wherein R^x representa hidrógeno, -CO-CH₃, -(CH₂)-ciclopropilo, ciclopropilo, o -CO-o-terc-butilo; en el que los asteriscos indican el enlace unido al anillo de imidazol.

5) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en donde X representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-O-S-(especialmente -CH₂-CH₂-, o -S-).

6) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en donde X representa -CH₂-, o -CH₂-CH₂- (especialmente -CH₂-CH₂-).

7) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en donde X representa -S-.

8) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en el que **R**² representa fenilo, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en particular, piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, oxadiazolilo), en el que dicho fenilo o heteroarilo es independientemente mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- C₍₁₋₄₎alquilo;
- C₍₁₋₄₎ alcoxi;
- C₍₃₋₆₎cicloalquilo;
- C₍₁₋₃₎ fluoroalquilo;
- C₍₁₋₃₎ fluoroalcoxi; • halógeno;
- ciano;
- -NR²¹R²²; donde

- **R**²¹ y **R**²² representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄ alquilo); o
- **R**²¹ y **R**²² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de un anillo;

- -CO-NR²³R²⁴, en el que **R**²³ y **R**²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo;
- -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁷, en el que **R**²⁵, **R**²⁶ y **R**²⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo;
- -CO-(C₁₋₄) alcoxi;
- fenilo;
- hidrox-(C₁₋₄) alquilo;
- (C₁₋₃) alcoxi C₍₁₋₄₎alquilo;
- hidrox-(C₂₋₄) alcoxi; o
- (C₁₋₃), alcoxi (C₂₋₄) alcoxi.

9) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en el que **R**² representa fenilo, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en particular, piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, o oxadiazolilo), en el que dicho fenilo o heteroarilo es independientemente mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- C₍₁₋₄₎alquilo;
- C₍₃₋₆₎cicloalquilo;
- C₍₁₋₃₎ fluoroalquilo;
- halógeno;
- ciano;
- -NR²¹R²²; en el que **R**²¹ y **R**²² representan independientemente C₍₁₋₄₎alquilo;
- -CO-NR²³R²⁴, en el que **R**²³ y **R**²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo;
- -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁷, en el que **R**²⁵, **R**²⁶ y **R**²⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo; • -CO-(C₁₋₄) alcoxi;
- fenilo.

10) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en el que **R**² representa un grupo fenilo, piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, o un grupo oxadiazolilo, en donde dicho grupo está independientemente mono-, di-, o tri sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- (C₁₋₄) alquilo;
- (C₃₋₆)cicloalquilo;
- (C₁₋₃) fluoroalquilo;
- halógeno;
- ciano;
- -NR²¹R²²; en la que **R**²¹ y **R**²² representan independientemente C₍₁₋₄₎alquilo;
- -CO-NR²³R²⁴, en el que **R**²³ y **R**²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo;
- -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁷, en el que **R**²⁵, **R**²⁶ y **R**²⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo;
- -CO-(C₁₋₄) alcoxi; o

- fenilo.

11) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en donde

R^2 representa fenilo, en el que dicho fenilo está mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- (C₁₋₄) alquilo;
- (C₃₋₆) cicloalquilo;
- (C₁₋₃) fluoroalquilo;
- halógeno;
- ciano;
- Hidroxi-(C₁₋₄) alquilo;
- (C₁₋₃), alcoxi C₍₁₋₄₎alquilo;
- hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi; o
- (C₁₋₃), alcoxi (C₂₋₄) alcoxi.

o R^2 representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en particular, piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, o oxadiazolilo), en el que dicho heteroarilo es mono-, o, di-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- C₍₁₋₄₎alquilo;
- (C₃₋₆)cicloalquilo;
- (C₁₋₃) fluoroalquilo;
- halógeno;
- -NR²¹R²²; en el que R²¹ y R²² representan independientemente C₍₁₋₄₎alquilo;
- -CO-NR²³R²⁴, en el que R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo;
- -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁷, en el que R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente uno de R²⁶ y R²⁷ representa C₍₁₋₄₎alquilo, y el restante de R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan hidrógeno);
- -CO-(C₁₋₄) alcoxi; o
- fenilo.

12) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en donde

R^2 representa fenilo, en el que dicho fenilo está mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- (C₁₋₄) alquilo;
- (C₃₋₆)cicloalquilo; o
- halógeno;

o R^2 representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en particular, piridinilo, tiazolilo, o tiofenilo, especialmente piridinilo o tiazolilo), en el que dicho heteroarilo está mono-, o, di-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- (C₁₋₄) alquilo;
- (C₃₋₆)cicloalquilo;
- (C₁₋₃) fluoroalquilo; o
- halógeno.

13) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en donde

- R^2 representa 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-4-metilfenilo, 2,5-difluoro-4-metilfenilo, o 4-ciclopropilo-2-fluoro-fenilo; o
- R^2 representa 3-fluoro-tiofeno-2-ilo, 4-(dimetilo-carbamoilo) tiofeno-2-ilo, 5-(dimetilo-carbamoilo)-3-fluoro-tiofeno-2-ilo, 4-(metoxi -carbonilo) tiofeno-2-ilo, 4-(ciano-carbamoilo) tiofeno-2-ilo, 4-metilo-tiazol-5-ilo, 2-metilo-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetilo-tiazol-5-ilo, 2-etilo-4-metilo-tiazol-5-ilo, 2-isopropilo-4-metilo-tiazol-5-ilo, 4-metilo-2-trifluorometilo-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-tiazol-5-ilo, 4-(metilo-carbamoilo)-tiazol-2-ilo, 4-(etoxi-carbonilo)-tiazol-2-ilo, 2-(3-etilureido)-tiazol-4-ilo, 2-fenilo-tiazol-5-ilo, 3-fenilo-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 5-cloro-piridina-2-ilo, 4-cloro-piridina-2-ilo, 3-fluoro-piridina-2-ilo, 5-fluoro-3-metilo-piridina-2-ilo, 3-fluoro-5-metilo-piridina-2-ilo, 5-cloro-3-fluoro-piridina-2-ilo, o 5-ciclopropilo-3-fluoro-piridina-2-ilo;
- R^2 representa 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-ciano-fenilo, 2-fluoro-4-metoximetilo-fenilo, 2-fluoro-4-

metoxicarbonilo-fenilo, 2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-ilo)-fenilo, 2-fluoro-4-(2 metoxi-propan-2-ilo)-fenilo, y 2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo.

14) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en el que R^3 representa fenilo o piridinilo, o pirimidinilo, en el que dicho fenilo o piridinilo o pirimidinilo independientemente está mono-, di-, o tri- sustituido (especialmente mono- o di-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

• $-NR^4SO_2YR^5$, en el que

➤ R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) alquilo; Y representa un enlace directo; y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente metilo), o (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o

➤ R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) alquilo; Y representa $-NR^Y$ - en el que R^Y representa (C_{1-3} alquilo); y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente R^4 representa hidrógeno, Y representa $-N(CH_3)-$ y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo); o

➤ R^4 y R^5 junto con el nitrógeno y el $-SO_2$ -grupo -Y al que están unidos para formar un anillo de 6 ó 7 miembros 5, en la que Y representa un enlace directo o $-NR^Y$ - en donde R^Y representa (C_{1-3}) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo o 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);

• $-CO-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4} alquilo), o (C_{3-6})cicloalquilo [especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno o metilo, y el otro de R^6 y R^7 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente metilo), o (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente ciclopropilo)];

• $-SO_2R^8$ en la que R^8 representa (C_{1-5} alquilo), o $-NR^{81}R^{82}$, en el que R^{81} y R^{82} representan independientemente drogen hi- o $C_{(1-4)}$ alquilo;

• $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; donde

➤ m representa el número entero 0 o 1; y

➤ R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo $-NR^{11}$ - en donde R^{11} representa $C_{(1-4)}$ alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (morfolina-4-ilo notablemente tal anillo es 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, o 1-metilo-piperazina-4-ilo);

• $C_{(1-4)}$ alquilo;

• (C_{3-6})cicloalquilo;

• (C_{1-3}) fluoroalquilo;

• halógeno;

• ciano; o

• heteroarilo de 5 miembros (en particular, oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo).

15) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que R^3 representa fenilo, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (especialmente piridinilo o pirimidinilo), en la que dicho arilo o heteroarilo de forma independiente está mono-, di-, o tri-sustituido (especialmente mono- o di-sustituido), donde los sustituyentes están de manera independiente seleccionan de:

• $-NR^4SO_2YR^5$, en el que

➤ R^4 representa hidrógeno o metilo; Y representa un enlace directo; y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente metilo), o (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o

➤ R^4 representa hidrógeno; Y representa $-NR^Y$ - en el que R^Y representa (C_{1-3} alquilo); y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente R^4 representa hidrógeno, Y representa $-N(CH_3)-$ y R^5 representa $C_{(1-4)}$ alquilo); o

➤ R^4 y R^5 junto con el nitrógeno y el $-SO_2Y$ -grupo al que están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en el que Y representa un enlace directo o $-NR^Y$ - en el que R^Y representa (C_{1-3}) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo o 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);

• $-CO-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4} alquilo), o (C_{3-6})cicloalquilo [especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno o metilo, y el otro de R^6 y R^7 representa $C_{(1-4)}$ alquilo (especialmente metilo), o (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente ciclopropilo)];

• $-SO_2R^8$ en la que R^8 representa metilo o dimetilamino;

• $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; donde

➤ m representa el número entero 0 o 1; y

➤ R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5, o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo $-NR^{11}$ -wherein R^{11} representa (C_{1-4}) alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (morfolina-4-ilo notablemente tal

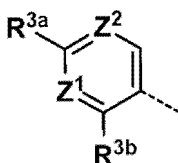
anillo es, 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, o 1-metilo-piperazina-4-ilo);

- C₍₁₋₄₎alquilo;
- (C₃₋₆)cicloalquilo;
- (C₁₋₄) alcoxi;
- (C₁₋₃) fluoroalquilo;
- halógeno;
- ciano; o
- heteroarilo de 5 miembros (en particular, oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo).

16) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en donde

- **R³** representa 4-cloro-2-etilo-fenilo, 2-etilo-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-ciano-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometilo-fenilo, 2-cloro-4-(dimetilcarbamoilo)fenilo, 2-cloro-4-(morfolina-4-ilo)-fenilo, o 2-cloro-4-(morfolina-4-IL-metilo)-fenilo;
- **R³** representa 2-etilo-6-metilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-ciano-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-ciclopropilo-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-ciclopropilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-trifluorometilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-oxazol-2-IL-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(3, 3-difluoro-azetidina-1-ilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(morfolina-4-ilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(4-metilo piperazina-1-ilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridina-3-ilo, 2-cloro-piridina-3-ilo, 2-trifluorometilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-4-etilo-pirimidina-5-ilo, 2-cloro-6-(metilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, (etilo-(metilo)carbamoilo)₂-cloro-6--piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(bamoil ciclopropilo-car-)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilo -(metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo, 6-(ciclopropilo-carbamoilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(isopropilo (metilo)carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(N-metilo-metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2- metoxi-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-piridina-3-ilo, 6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxo-[1,2,5]tiadiazolidina-2-ilo)-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-((N,N-dimetilsulfamoilo)amino)-piridina-3-ilo, o 4-etilo-2-(metilsulfonamida)-pirimidina-5-ilo;
- **R³** representa 2-cloro-6-(dimetilamino)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-[(2-hidroxietilo) metilamino]piridina-3-ilo, 2-cloro-6-[(2-metoxietilo) metilamino]piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)piridina-3-ilo, 2-cloro- 6 -[(2,2,2-trifluoroetilo) metilamino]piridina-3-ilo, 6-(ciclopropilo-carbamoilo)-2-ciclopropilo-piridina-3-ilo, o 2-ciclopropilo-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo.

17) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en el que **R³** representa un fragmento



en el que
Z¹ y Z² representan independientemente CH o N;

R^{3a} representa:

- -NR⁴-SO₂- Y - R⁵, en el que

➤ **R⁴** representa hidrógeno o alquilo (C₍₁₋₃₎) alquilo (especialmente hidrógeno o metilo); **Y** representa un enlace directo;

y **R⁵** representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente metilo), o (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o

➤ **R⁴** representa hidrógeno o alquilo (C₍₁₋₃₎) alquilo; **Y** representa -NR^Y - en el que **R^Y** representa (C₍₁₋₃₎) alquilo); y **R⁵** representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente **R⁴** representa hidrógeno, **Y** representa -N(CH₃)- y **R⁵** representa C₍₁₋₄₎alquilo); o

➤ **R⁴** y **R⁵** junto con el nitrógeno y el -SO₂-Y -grupo al que están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en el que **Y** representa un enlace directo o -NR^Y - en el que **R^Y** representa (C₍₁₋₃₎) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo o 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);

- -CO-NR⁶R⁷, en el que **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo C₍₁₋₄₎alquilo, o (C₃₋₆)cicloalquilo [especialmente uno de **R⁶** y **R⁷** representa hidrógeno o metilo, y el otro de **R⁶** y **R⁷** representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente metilo), o (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente ciclopropilo)];

- $-\text{SO}_2\text{-R}^8$ en la que R^8 representa (C_{1-5} alquilo), o $-\text{NR}^{81}\text{R}^{82}$, en el que R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4})alquilo;
- $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{R}^{10}$; en el que m representa el número entero 0 o 1; y R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros (especialmente un anillo de 6 miembros) que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo $-\text{NR}^{11}$ - en el que R^{11} representa (C_{1-4})alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (en particular, tal anillo es morfolina-4-ilo, 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, o 1-metilo-piperazina-4-ilo);
- hidrógeno;
- halógeno;
- (C_{1-4})alquilo;
- (C_{3-6})cicloalquilo;
- (C_{1-3}) fluoroalquilo;
- heteroarilo de 5 miembros (en particular, oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo);
- ciano; y

R^{3b} representa (C_{1-4})alquilo (especialmente etilo); halógeno (especialmente cloro); (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o (C_{1-3}) fluoroalquilo (especialmente trifluorometilo) [Notablemente R^{3b} representa (C_{1-4})alquilo (especialmente etilo); o halógeno (especialmente cloro)].

18) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 7) a 17), en el que Z^1 y Z^2 representan ambos CH; o Z^1 y Z^2 representan ambos N; o Z^1 representa N y Z^2 representa CH.

19) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 7) a 17), en el que Z^1 y Z^2 representan ambos CH.

20) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 7) a 17), en el que Z^1 y Z^2 representan ambos N; o Z^1 representa N y Z^2 representa CH.

21) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 7) a 17), en el que Z^1 representa N y Z^2 representa CH.

22) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 7) a 17), en el que Z^1 y Z^2 representan ambos N.

23) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 17) a 22), en el que R^{3a} representa:

- $-\text{NR}^{41}\text{-SO}_2\text{-R}^{51}$, en el que R^{41} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) alquilo (especialmente hidrógeno o metilo); y R^{51} representa (C_{1-4})alquilo (especialmente metilo), o (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o
- $-\text{NR}^{42}\text{-SO}_2\text{-NR}^{Y2}\text{-R}^{52}$, en el que R^{42} representa hidrógeno; R^{Y2} representa (C_{1-3} alquilo); y R^{52} representa (C_{1-4})alquilo (especialmente R^{Y2} representa metilo y R^{52} representa (C_{1-4})alquilo); o
- $-\text{NR}^{43}\text{-SO}_2\text{-R}^{53}$, en el que R^{43} y R^{53} junto con el nitrógeno y el grupo $-\text{SO}_2$ - al que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros (especialmente tal anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);
- $-\text{NR}^{44}\text{-SO}_2\text{-NR}^{Y4}\text{-R}^{54}$, en el que R^{44} y R^{54} junto con el nitrógeno y el grupo $-\text{SO}_2\text{-NR}^{Y4}$ - al que están unidos para formar un anillo de 5-, 6-, o anillo de 7 miembros, y R^{Y4} representa (C_{1-3}) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo);
- $-\text{CO}\text{-NR}^6\text{R}^7$, en el que R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4} alquilo), o (C_{3-6})cicloalquilo [especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno o metilo, y el otro de R^6 y R^7 representa (C_{1-4})alquilo (especialmente metilo), o (C_{3-6})cicloalquilo (especialmente ciclopropilo)];
- $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{R}^{10}$; en el que m representa el número entero 0 o 1 (especialmente m representa 0); y R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros (especialmente un anillo de 4 o 6 miembros) que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo $-\text{NR}^{11}$ - en el que R^{11} representa (C_{1-4})alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (en particular, tal anillo es morfolina 4-ilo, 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, o 1-metilo-piperazina-4-ilo);
- hidrógeno;
- halógeno;
- (C_{1-4})alquilo;
- (C_{3-6})cicloalquilo;
- (C_{1-3}) fluoroalquilo;
- heteroarilo de 5 miembros (en particular, oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo);
- ciano; y

R^{3b} representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente etilo); halógeno (especialmente cloro); (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o (C₁₋₃) fluoroalquilo (especialmente trifluorometilo) [Notablemente **R^{3b}** representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente etilo), o halógeno (especialmente cloro)].

5 24) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 17) a 22), en la que **R^{3a}** representa:

- -NR⁴¹-SO₂-R⁵¹, en el que **R⁴¹** representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) alquilo (especialmente hidrógeno o metilo); y **R⁵¹** representa C₍₁₋₄₎alquilo, o (C₃₋₆) alquilo (especialmente metilo o ciclopropilo); o
- 10 • -NR⁴²-SO₂-NR^{Y2}-R⁵², en el que **R⁴²** representa hidrógeno; **R^{Y2}** representa (C₁₋₃) alquilo; y **R⁵²** representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente **R^{Y2}** representa metilo y **R⁵²** representa C₍₁₋₄₎alquilo); o
- -NR⁴³-SO₂-R⁵³, en el que **R⁴³** y **R⁵³** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂- al que están unidos para formar un, 6, o anillo de 5 7 miembros (especialmente tal anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);
- 15 • -NR⁴⁴-SO₂-NR^{Y4}-R⁵⁴, en el que **R⁴⁴** y **R⁵⁴** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂-NR^{Y4}- al que están unidos para formar un anillo de 5-, 6-, o anillo de 7 miembros, y **R^{Y4}** representa (C₁₋₃) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-6-2-ilo);
- -CO-NR⁶R⁷, en el que **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) alquilo, o (C₃₋₆)cicloalquilo [especialmente uno de **R⁶** y **R⁷** representa hidrógeno o metilo, y el otro de **R⁶** y **R⁷** representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente metilo), o (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente ciclopropilo)];
- 20 • -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰; en el que m representa el número entero 0 o 1 (especialmente m representa 0); y **R⁹** y **R¹⁰** junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un, 5, 6, o 7 miembros 4 (especialmente un anillo de 4 ó 6 miembros) que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o una grupo -NR¹¹- en el que **R¹¹** representa C₍₁₋₄₎alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (en particular, tal anillo es morfolina 4-ilo, 3,3-difluoro-azetidina 1-ilo, o 1-metilo-piperazina-4-ilo);
- 25 • (C₃₋₆)cicloalquilo;
- heteroarilo de 5 miembros (en particular, oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo); y

R^{3b} representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente etilo), o halógeno (especialmente cloro).

30 25) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 17) a 22), en el que **R^{3a}** representa:

- -NR⁴¹-SO₂-R⁵¹, en el que **R⁴¹** representa hidrógeno; y **R⁵¹** representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente metilo), o (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); o
- 35 • -NR⁴³-SO₂-R⁵³, en el que **R⁴³** y **R⁵³** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂- al que están unidos para formar un anillo de 5 miembros (especialmente tal anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);
- -CO-NR⁶R⁷, en el que **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo C₍₁₋₄₎alquilo, o (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente uno de **R⁶** y **R⁷** representa hidrógeno, y el otro de **R⁶** y **R⁷** representa metilo o ciclopropilo); y

40

R^{3b} representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente etilo), o halógeno (especialmente cloro).

26) Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en donde

45

- **R³** representa-4-2-cloro fenilo (dimetilcarbamoilo); o
- **R³** representa 2-cloro-6-(metilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetilcarbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloruro-6-(etilo-(metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-ro-6-(ciclopropilo-(metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo, 6-(ciclopropilo-carbamoilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(isopropilo-(metilo)carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(N-metilo-metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-metoxi-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-piridina-3-ilo, 6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxo-[1,2,5]tiadiazolidina-2-ilo)-piridina-3-ilo, 4-etilo-2-(metilsulfonamida)-pirimidina-5-ilo, o 2-etilo-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)amino)-piridina-3-ilo.

55

27) La invención, por lo tanto, se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se defina en la realización 1), o a tales compuestos aún más limitado por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 26), bajo la consideración de sus respectivas dependencias; a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de tales compuestos como medicamentos, especialmente en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por una tasa alterada del metabolismo de la triptófano-serotonina. Especialmente, las siguientes realizaciones relacionadas con los compuestos de fórmula (I) son así posibles y se pretenden y, por lo tanto, se divulgan específicamente en forma individualizada:

60

- 65 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 5+3+2+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+3+2+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+3+2+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 8+5+3+2+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1, 8+6+3+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1,

ES 2 650 921 T3

11+3+2+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 11+5+3+2+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+6+3+1, 11+6+3+2+1, 12+1,
 12+2+1, 12+3+1, 12+3+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 12+5+3+2+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+3+1,
 12+6+3+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 13+5+3+2+1, 13+6+1,
 5 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+6+3+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+3+1,
 16+5+3+2+1, 16+6+1, 16+6+2+1, 16+6+3+1, 16+6+3+2+1, 16+13+1, 16+13+2+1, 16+13+3+1, 16+13+3+2+1,
 16+13+5+1, 16+13+5+2+1, 16+13+5+3+1, 16+13+5+3+2+1, 16+13+6+1, 16+13+6+2+1, 16+13+6+3+1,
 16+13+6+3+2+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+3+2+1, 17+5+1, 17+5+2+1, 17+5+3+1, 17+5+3+2+1, 17+6+1,
 17+6+2+1, 17+6+3+1, 17+6+3+2+1, 17+8+1, 17+8+2+1, 17+8+3+1, 17+8+3+2+1, 17+8+5+1, 17+8+5+2+1,
 17+8+5+3+1, 17+8+5+3+2+1, 17+8+6+1, 17+8+6+2+1, 17+8+6+3+1, 17+8+6+3+2+1, 17+11+1, 17+11+2+1,
 10 17+11+3+1, 17+11+3+2+1, 17+11+5+1, 17+11+5+2+1, 17+11+5+3+1, 17+11+5+3+2+1, 17+11+6+1,
 17+11+6+2+1, 17+11+6+3+1, 17+11+6+3+2+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+3+1, 17+12+3+2+1, 17+12+5+1,
 17+12+5+2+1, 17+12+5+3+1, 17+12+5+3+2+1, 17+12+6+1, 17+12+6+2+1, 17+12+6+3+1, 17+12+6+3+2+1,
 18+17+1, 18+17+2+1, 18+17+3+1, 18+17+3+2+1, 18+17+5+1, 18+17+5+2+1, 18+17+5+3+1, 18+17+5+3+2+1,
 15 18+17+6+1, 18+17+6+2+1, 18+17+6+3+1, 18+17+6+3+2+1, 18+17+8+1, 18+17+8+2+1, 18+17+8+3+1,
 18+17+8+3+2+1, 18+17+8+5+1, 18+17+8+5+2+1, 18+17+8+5+3+1, 18+17+8+5+3+2+1, 18+17+8+6+1,
 18+17+8+6+2+1, 18+17+8+6+3+1, 18+17+8+6+3+2+1, 18+17+11+1, 18+17+11+2+1, 18+17+11+3+1,
 18+17+11+3+2+1, 18+17+11+5+1, 18+17+11+5+2+1, 18+17+11+5+3+1, 18+17+11+5+3+2+1, 18+17+11+6+1,
 18+17+11+6+2+1, 18+17+11+6+3+1, 18+17+11+6+3+2+1, 18+17+12+1, 18+17+12+2+1, 18+17+12+3+1,
 18+17+12+3+2+1, 18+17+12+5+1, 18+17+12+5+2+1, 18+17+12+5+3+1, 18+17+12+5+3+2+1, 18+17+12+6+1,
 20 18+17+12+6+2+1, 18+17+12+6+3+1, 18+17+12+6+3+2+1, 21+17+1, 21+17+2+1, 21+17+3+1, 21+17+3+2+1,
 21+17+5+1, 21+17+5+2+1, 21+17+5+3+1, 21+17+5+3+2+1, 21+17+6+1, 21+17+6+2+1, 21+17+6+3+1,
 21+17+6+3+2+1, 21+17+8+1, 21+17+8+2+1, 21+17+8+3+1, 21+17+8+3+2+1, 21+17+8+5+1, 21+17+8+5+2+1,
 21+17+8+5+3+1, 21+17+8+5+3+2+1, 21+17+8+6+1, 21+17+8+6+2+1, 21+17+8+6+3+1, 21+17+8+6+3+2+1,
 21+17+11+1, 21+17+11+2+1, 21+17+11+3+1, 21+17+11+3+2+1, 21+17+11+5+1, 21+17+11+5+2+1,
 25 21+17+11+5+3+1, 21+17+11+5+3+2+1, 21+17+11+6+1, 21+17+11+6+2+1, 21+17+11+6+3+1,
 21+17+11+6+3+2+1, 21+17+12+1, 21+17+12+2+1, 21+17+12+3+1, 21+17+12+3+2+1, 21+17+12+5+1,
 21+17+12+5+2+1, 21+17+12+5+3+1, 21+17+12+5+3+2+1, 21+17+12+6+1, 21+17+12+6+2+1,
 21+17+12+6+3+1, 21+17+12+6+3+2+1, 24+17+1, 24+17+2+1, 24+17+3+1, 24+17+3+2+1, 24+17+5+1,
 24+17+5+2+1, 24+17+5+3+1, 24+17+5+3+2+1, 24+17+6+1, 24+17+6+2+1, 24+17+6+3+1, 24+17+6+3+2+1,
 30 24+17+8+1, 24+17+8+2+1, 24+17+8+3+1, 24+17+8+3+2+1, 24+17+8+5+1, 24+17+8+5+2+1, 24+17+8+5+3+1,
 24+17+8+5+3+2+1, 24+17+8+6+1, 24+17+8+6+2+1, 24+17+8+6+3+1, 24+17+8+6+3+2+1, 24+17+11+1,
 24+17+11+2+1, 24+17+11+3+1, 24+17+11+3+2+1, 24+17+11+5+1, 24+17+11+5+2+1, 24+17+11+5+3+1,
 24+17+11+5+3+2+1, 24+17+11+6+1, 24+17+11+6+2+1, 24+17+11+6+3+1, 24+17+11+6+3+2+1, 24+17+12+1,
 24+17+12+2+1, 24+17+12+3+1, 24+17+12+3+2+1, 24+17+12+5+1, 24+17+12+5+2+1, 24+17+12+5+3+1,
 35 24+17+12+5+3+2+1, 24+17+12+6+1, 24+17+12+6+2+1, 24+17+12+6+3+1, 24+17+12+6+3+2+1, 24+18+17+1,
 24+18+17+3+1, 24+18+17+3+2+1, 24+18+17+5+1, 24+18+17+5+2+1, 24+18+17+5+3+1, 24+18+17+5+3+2+1,
 24+18+17+6+1, 24+18+17+6+2+1, 24+18+17+6+3+1, 24+18+17+6+3+2+1,
 24+18+17+8+1, 24+18+17+8+2+1, 24+18+17+8+3+1, 24+18+17+8+3+2+1, 24+18+17+8+5+1,
 24+18+17+8+5+2+1, 24+18+17+8+5+3+1, 24+18+17+8+5+3+2+1, 24+18+17+8+6+1, 24+18+17+8+6+2+1,
 40 24+18+17+8+6+3+1, 24+18+17+8+6+3+2+1, 24+18+17+11+1, 24+18+17+11+2+1, 24+18+17+11+3+1,
 24+18+17+11+3+2+1, 24+18+17+11+5+1, 24+18+17+11+5+2+1, 24+18+17+11+5+3+1,
 24+18+17+11+5+3+2+1, 24+18+17+11+6+1, 24+18+17+11+6+2+1, 24+18+17+11+6+3+1,
 24+18+17+11+6+3+2+1, 24+18+17+12+1, 24+18+17+12+2+1, 24+18+17+12+3+1, 24+18+17+12+3+2+1,
 24+18+17+12+5+1, 24+18+17+12+5+2+1, 24+18+17+12+5+3+1, 24+18+17+12+5+3+2+1, 24+18+17+12+6+1,
 45 24+18+17+12+6+2+1, 24+18+17+12+6+3+1, 24+18+17+12+6+3+2+1, 24+21+17+1, 24+21+17+2+1,
 24+21+17+3+1, 24+21+17+3+2+1, 24+21+17+5+1, 24+21+17+5+2+1, 24+21+17+5+3+1, 24+21+17+5+3+2+1,
 24+21+17+6+1, 24+21+17+6+2+1, 24+21+17+6+3+1, 24+21+17+6+3+2+1, 24+21+17+8+1, 24+21+17+8+2+1,
 24+21+17+8+3+1, 24+21+17+8+3+2+1, 24+21+17+8+5+1, 24+21+17+8+5+2+1, 24+21+17+8+5+3+1,
 24+21+17+8+5+3+2+1, 24+21+17+8+6+1, 24+21+17+8+6+2+1, 24+21+17+8+6+3+1, 24+21+17+8+6+3+2+1,
 50 24+21+17+11+1, 24+21+17+11+2+1, 24+21+17+11+3+1, 24+21+17+11+3+2+1, 24+21+17+11+5+1,
 24+21+17+11+5+2+1, 24+21+17+11+5+3+1, 24+21+17+11+5+3+2+1, 24+21+17+11+6+1,
 24+21+17+11+6+2+1, 24+21+17+11+6+3+1, 24+21+17+11+6+3+2+1, 24+21+17+12+1, 24+21+17+12+2+1,
 24+21+17+12+3+1, 24+21+17+12+3+2+1, 24+21+17+12+5+1, 24+21+17+12+5+2+1, 24+21+17+12+5+3+1,
 24+21+17+12+5+3+2+1, 24+21+17+12+6+1, 24+21+17+12+6+2+1, 24+21+17+12+6+3+1,
 55 24+21+17+12+6+3+2+1, 24+22+25+17+1, 25+17+2+1, 25+17+3+1, 25+17+3+2+1, 25+17+5+1, 25+17+5+2+1,
 25+17+5+3+1, 25+17+5+3+2+1, 25+17+6+1, 25+17+6+2+1, 25+17+6+3+1, 25+17+6+3+2+1, 25+17+8+1,
 25+17+8+2+1, 25+17+8+3+1, 25+17+8+3+2+1, 25+17+8+5+1, 25+17+8+5+2+1, 25+17+8+5+3+1,
 25+17+8+5+3+2+1, 25+17+8+6+1, 25+17+8+6+2+1, 25+17+8+6+3+1, 25+17+8+6+3+2+1, 25+17+11+1,
 25+17+11+2+1, 25+17+11+3+1, 25+17+11+3+2+1, 25+17+11+5+1, 25+17+11+5+2+1, 25+17+11+5+3+1,
 60 25+17+11+5+3+2+1, 25+17+11+6+1, 25+17+11+6+2+1, 25+17+11+6+3+1, 25+17+11+6+3+2+1, 25+17+12+1,
 25+17+12+2+1, 25+17+12+3+1, 25+17+12+3+2+1, 25+17+12+5+1, 25+17+12+5+2+1, 25+17+12+5+3+1,
 25+17+12+5+3+2+1, 25+17+12+6+1, 25+17+12+6+2+1, 25+17+12+6+3+1, 25+17+12+6+3+2+1, 25+18+17+1,
 25+18+17+2+1, 25+18+17+3+1, 25+18+17+3+2+1, 25+18+17+5+1, 25+18+17+5+2+1, 25+18+17+5+3+1,
 25+18+17+5+3+2+1, 25+18+17+6+1, 25+18+17+6+2+1, 25+18+17+6+3+1, 25+18+17+6+3+2+1,
 65 25+18+17+8+1, 25+18+17+8+2+1, 25+18+17+8+3+1, 25+18+17+8+3+2+1, 25+18+17+8+5+1,
 25+18+17+8+5+2+1, 25+18+17+8+5+3+1, 25+18+17+8+5+3+2+1, 25+18+17+8+6+1, 25+18+17+8+6+2+1,

5
10
15
20

25+18+17+8+6+3+1, 25+18+17+8+6+3+2+1, 25+18+17+11+1, 25+18+17+11+2+1, 25+18+17+11+3+1, 25+18+17+11+3+2+1, 25+18+17+11+5+1, 25+18+17+11+5+2+1, 25+18+17+11+5+3+1, 25+18+17+11+5+3+2+1, 25+18+17+11+6+1, 25+18+17+11+6+2+1, 25+18+17+11+6+3+1, 25+18+17+11+6+3+2+1, 25+18+17+12+1, 25+18+17+12+2+1, 25+18+17+12+3+1, 25+18+17+12+3+2+1, 25+18+17+12+5+1, 25+18+17+12+5+2+1, 25+18+17+12+5+3+1, 25+18+17+12+5+3+2+1, 25+18+17+12+6+1, 25+18+17+12+6+2+1, 25+18+17+12+6+3+1, 25+18+17+12+6+3+2+1, 25+21+17+1, 25+21+17+2+1, 25+21+17+3+1, 25+21+17+3+2+1, 25+21+17+5+1, 25+21+17+5+2+1, 25+21+17+5+3+1, 25+21+17+5+3+2+1, 25+21+17+6+1, 25+21+17+6+2+1, 25+21+17+6+3+1, 25+21+17+6+3+2+1, 25+21+17+8+1, 25+21+17+8+2+1, 25+21+17+8+3+1, 25+21+17+8+3+2+1, 25+21+17+8+5+1, 25+21+17+8+5+2+1, 25+21+17+8+5+3+1, 25+21+17+8+5+3+2+1, 25+21+17+8+6+1, 25+21+17+8+6+2+1, 25+21+17+8+6+3+1, 25+21+17+8+6+3+2+1, 25+21+17+11+1, 25+21+17+11+2+1, 25+21+17+11+3+1, 25+21+17+11+3+2+1, 25+21+17+11+5+1, 25+21+17+11+5+2+1, 25+21+17+11+5+3+1, 25+21+17+11+5+3+2+1, 25+21+17+11+6+1, 25+21+17+11+6+2+1, 25+21+17+11+6+3+1, 25+21+17+11+6+3+2+1, 25+21+17+11+6+3+2+1, 25+21+17+12+1, 25+21+17+12+2+1, 25+21+17+12+3+1, 25+21+17+12+3+2+1, 25+21+17+12+5+1, 25+21+17+12+5+2+1, 25+21+17+12+5+3+1, 25+21+17+12+5+3+2+1, 25+21+17+12+6+1, 25+21+17+12+6+2+1, 25+21+17+12+6+3+1, 25+21+17+12+6+3+2+1, 25+22, 26+1, 26+2+1, 26+3+1, 26+3+2+1, 26+5+1, 26+5+2+1, 26+5+3+1, 26+5+3+2+1, 26+6+1, 26+6+2+1, 26+6+3+1, 26+6+3+2+1, 26+13+1, 26+13+2+1, 26+13+3+1, 26+13+3+2+1, 26+13+5+1, 26+13+5+2+1, 26+13+5+3+1, 26+13+5+3+2+1, 26+13+6+1, 26+13+6+2+1, 26+13+6+3+1, 26+13+6+3+2+1.

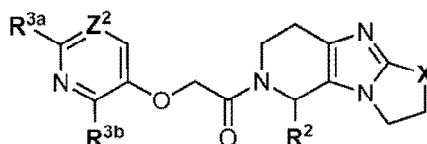
25

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en este documento, mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "26 + 13 + 1" por ejemplo se refiere a la realización 26) dependiendo de la realización 13), dependiendo de la realización 1), es decir, la realización "26 + 13 + 1" corresponde a los compuestos de la realización 1) además limitada por las características de las realizaciones 13) y 26).

30

28) En un tercer aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), que también son compuestos de Fórmula (II):

35



Formula (II)

40

donde

45

X representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -S-, * -CH₂-O-, o * -CH₂-NR^x - x en la que **R^x** representa hidrógeno, -CO-CH₃, -CH₂-ciclopropilo, ciclopropilo, o -CO-O-*terc*-butilo; donde los asteriscos indican el enlace unido al anillo de imidazol;

Z² representa N o CH;

R² representa fenilo, en el que dicho fenilo está mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes son de forma independiente seleccionados entre:

- 50
- C₍₁₋₄₎alquilo;
 - (C₃₋₆)cicloalquilo;
 - (C₁₋₃) fluoroalquilo;
 - halógeno;
 - hidrox-(C₁₋₄) alquilo;
 - (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄) alquilo;

55

 - hidrox-(C₂₋₄) alcoxi;
 - (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄) alcoxi; -CO-(C₁₋₄) alcoxi; o
 - ciano;

60

o **R²** representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en particular, piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, oxadiazolilo), en el que dicho heteroarilo es mono-, o, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de di-sustituido:

- 65
- C₍₁₋₄₎alquilo;
 - (C₃₋₆)cicloalquilo;
 - (C₁₋₃) fluoroalquilo;
 - halógeno;

- N R²¹R²²; en la que R²¹ y R²² representan independientemente (C₁₋₄) alquilo;
- -CO-NR²³R²⁴, en el que R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) alquilo;
- -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁶, en el que R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄)alquilo (especialmente uno de R²⁶ y R²⁷ representa C₍₁₋₄₎alquilo, y el restante de R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan hidrógeno);
- -CO-(C₁₋₄) alcoxi; o
- fenilo;

R^{3a} representa:

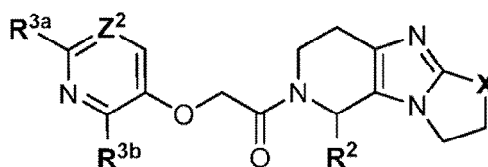
- -NR⁴¹-SO₂- R⁵¹, en el que R⁴¹representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) alquilo; y R⁵¹ representa (C₁₋₄) alquilo, o (C₃₋₆) (especialmente metilo o ciclopropilo); o
- -NR⁴²-SO₂-NR^{Y2}- R⁵², en el que R⁴²representa hidrógeno; R^{Y2}representa alquilo (C₁₋₃); y R⁵² representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente R^{Y2}representa metilo y R⁵² representa C₍₁₋₄₎alquilo); o
- -NR⁴³-SO₂-R⁵³, en el que R⁴³ y R⁵³ junto con el nitrógeno y el -SO₂-Grupo al que están unidos para formar un anillo de 5 miembros (especialmente tal anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);
- -NR⁴⁴-SO₂-NR^{Y4}- R⁵⁴, en el que R⁴⁴ y R⁵⁴ junto con el nitrógeno y el - grupo Y4-SO₂-NR al que están unidos para formar un anillo de 5 miembros, y R^{Y4} representa (C₁₋₃) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo);
- -CO-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₍₁₋₄₎alquilo, o (C₃₋₆) [especialmente uno de R⁶ y R⁷ representa hidrógeno o metilo, y el otro de R⁶ y R⁷ representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente metilo), o (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente ciclopropilo)];
- -SO₂- R⁸ en la que R⁸ representa alquilo (C₁₋₅), o -NR⁸¹ R⁸², en el que R⁸¹ y R⁸² representan independientemente C₍₁₋₄₎alquilo;
- -NR⁹ R¹⁰; en la que R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un, 5, 6, o 7 miembros 4-(especialmente un anillo de 4 o 6 miembros) que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo -NR¹¹- en el que R¹¹representa (C₁₋₄), y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (en particular, tal anillo es morfolina-4-ilo, 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, o 1-metilpiperazina-4-ilo);
- (C₃₋₆)cicloalquilo;
- heteroarilo de 5 miembros (especialmente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo); y

R^{3b} representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente etilo); halógeno (especialmente cloro); o (C₃₋₆)cicloalquilo (especialmente ciclopropilo); [Cabe destacar que R^{3b} representa C₍₁₋₄₎alquilo (especialmente metilo o etilo); o halógeno (especialmente fluoro o cloro)]; donde las características descritas en las realizaciones 2), 5) a 7), 12), 13), 21), 22), 25) y 26) se destinan a aplicarse, mutatis mutandis, también a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 28); en donde especialmente las siguientes realizaciones son por lo tanto posibles y deseadas y aquí se divulgan específicamente en forma individualizada:

28, 2+28, 5+2+28, 5+28, 6+2+28, 6+28, 12+2+28, 12+5+2+28, 12+5+28, 12+6+2+28, 12+6+28, 12+28, 13+2+28, 13+5+2+28, 13+5+28, 13+6+2+28, 13+6+28, 13+ 28, 21+2+28, 21+5+2+28, 21+5+28, 21+6+2+28, 21+6+28, 21+28, 25+2+28, 25+5+2+28, 25+5+28, 25+6+2+28, 25+6+28, 25+21+2+28, 25+21+5+2+28, 25+21+5+28, 25+21+6+2+28, 25+21+6+28, 25+21+28, 25+28, 26+2+28, 26+5+2+28, 26+5+28, 26+ 6+2+28, 26+6+28, 26+21+2+28, 26+21+5+2+28, 26+21+5+28, 26+21+6+2+28, 26+ 21+6+28, 26+21+28, 26+28.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en este documento, mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "13 + 5 + 28" por ejemplo se refiere a la realización 28) dependiendo de la realización 13), dependiendo de la realización 5), es decir, la realización "13 + 5 + 28" corresponde a los compuestos de la realización 1) que también son compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 28), además limitados por las características de las realizaciones 5) y 13).

29) En un cuarto aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), que también son compuestos de Fórmula (III):



Formula (III)

donde

X representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $^*-\text{CH}_2-\text{O}-$, o $^*-\text{CH}_2-\text{NR}^x-$ en el que R^x representa hidrógeno, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$ ciclopropilo, ciclopropilo, o $-\text{CO}-\text{O}-$ *terc*-butilo; donde los asteriscos indican el enlace unido al anillo de imidazol;

5 **Z**² representa N o CH;

R² representa fenilo, en el que dicho fenilo está mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes son de forma independiente seleccionados entre:

- 10 • metilo;
- ciclopropilo;
- trifluorometilo;
- halógeno;
- metoxi;
- 15 • trifluorometoxi;
- ciano;
- metoximetilo;
- metoxicarbonilo;
- 2-hidroxi-etoxi;
- 20 • 2-hidroxiopropan-2-ilo;
- 2-metoxi-etoxi; o
- 2-metoxipropan-2-ilo;

o **R**² representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en particular, piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, oxadiazolilo), en el que dicho heteroarilo es mono-, o, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de di-sustituido:

- 25 • (C₁₋₃) alquilo;
- ciclopropilo;
- trifluorometilo;
- halógeno;
- 30 • dimetilamino;
- $-\text{CO}-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, en el que **R**²³ y **R**²⁴ representan independientemente hidrógeno, metilo, o ciclopropilo;
- $-\text{NR}^{25}-\text{CO}-\text{NR}^{26}\text{R}^{26}$, en el que uno de **R**²⁶ y **R**²⁷ representa metilo, y el restante de **R**²⁵, **R**²⁶ y **R**²⁷ representan hidrógeno; o
- fenilo;

35 **R**^{3a} representa:

- 40 • $-\text{NR}^{41}-\text{SO}_2-\text{R}^{51}$, en el que **R**⁴¹ representa hidrógeno o metilo; y **R**⁵¹ representa metilo o ciclopropilo; o $-\text{NR}^{42}-\text{SO}_2-\text{NR}^{Y2}-\text{R}^{52}$, en el que **R**⁴² representa hidrógeno; **R**^{Y2} representa alquilo (C₁₋₃); y **R**⁵² representa (C₁₋₃) alquilo (especialmente **R**^{Y2} representa metilo, y **R**⁵² representa metilo); o
- $-\text{NR}^{43}-\text{SO}_2-\text{R}^{53}$, en el que **R**⁴³ y **R**⁵³ junto con el nitrógeno y el $-\text{SO}_2-$ grupo al que están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo);
- 45 • $-\text{NR}^{44}-\text{SO}_2-\text{NR}^{Y4}-\text{R}^{54}$, en el que **R**⁴⁴ y **R**⁵⁴ junto con el nitrógeno y el $-\text{SO}_2-$ grupo **R**^{Y4} al que están unidos para formar un anillo de anillo de 5, 6, o 7 miembros, y **R**^{Y4} representa (C₁₋₃) alquilo (especialmente tal anillo es 5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo);
- $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, en el que **R**⁶ y **R**⁷ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), o (C₃₋₆) cicloalquilo (especialmente uno de **R**⁶ y **R**⁷ representa hidrógeno o metilo, y el otro de **R**⁶ y **R**⁷ representa metilo o ciclopropilo);
- 50 • $-\text{SO}_2-\text{R}^8$, en el que **R**⁸ representa metilo o dimetilamino;
- $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; en la que **R**⁹ y **R**¹⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un, 5, 6, o 7 miembros 4-(especialmente un anillo de 4 o 6 miembros) que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo $-\text{NR}^{11}-$ en el que **R**¹¹ representa (C₁₋₃) alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor (en particular, tal anillo es morfolina-4-ilo, 3,3-difluoro-azetidina-1-ilo, o 1-metilpiperazina-4-ilo);
- 55 • ciclopropilo;
- heteroarilo de 5 miembros (especialmente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo); y

60 **R**^{3b} representa (C₁₋₃) alquilo (especialmente etilo); halógeno (especialmente cloro); o ciclopropilo; [Cabe destacar que **R**^{3b} representa (C₁₋₄) alquilo (especialmente etilo); o halógeno (especialmente cloro)] en el que las características descritas en formas de realización 2), 5) a 7), 13), 21) y 26) anteriormente están destinadas a aplicarse, mutatis mutandis, también a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con realización 29); en donde especialmente las siguientes realizaciones son por lo tanto posibles y deseadas y aquí se divulgan específicamente en forma individualizada:

29, 2+29, 5+2+29, 5+29, 6+2+29, 6+29, 13+2+29, 13+5+2+29, 13+5+29, 13+6+2+29, 13+6+29, 13+29, 21+2+29, 21+5+2+29, 21+5+29, 21+6+2+29, 21+6+29, 21+ 29, 26+2+29, 26+5+2+29, 26+5+29, 26+6+2+29, 26+6+29, 26+21+2+29, 26+21+5+2+29, 26+21+5+29, 26+21+6+2+29, 26+21+6+29, 26+21+29, 26+29.

5 En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en este documento, mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "13 + 5 + 29" por ejemplo se refiere a la realización 29) dependiendo de la realización 13), dependiendo de la realización 5), es decir, la realización "13 + 5 + 29" corresponde a los compuestos de la realización 1) que también son compuestos de fórmula (III) según la
10 realización 29), además limitados por las características de las realizaciones 5) y 13).

30) Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 15 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-etanona;
20 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-6-etilpicolinamida;
N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
25 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
30 (S)-6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida;
(S)-N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
(S)-N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
35 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-N-metilpicolinamida;
40 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida;
45 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-etilo-N-metilpicolinamida;
6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-isopropilo-N-metilpicolinamida;
N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
50 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
3-cloro-4-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
55 2-(2-cloro-4-(trifluorometilo)fenoxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
N-(6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
60 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
65 (R)-N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;

- (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 5 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7, 8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 10 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinonitrilo;
- 15 2-((2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9 -hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 20 2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6, 7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-etilo-4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 25 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-isopropilo-4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-etilo-5-(2-(1-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida207;
- 30 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolin-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-etilo-5-(2-(1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 35 N-ciclopropilo-6-etilo-5-(2-(1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 N-(6-etilo-5-(2-(1-(2-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 40 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 45 N-(6-etilo-5-(2-oxo-2-(1-(2-feniltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-etilo-5-(2-oxo-2-(1-(3-fenilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 50 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-metilo-2-(trifluorometilo) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(5-fluoro-3-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 55 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8, 9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 60 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilo-fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 65 N-ciclopropilo-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(5-(dimetilcarbamoilo)-3-fluoro-tiofeno-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilo-picolinamida;
- 5-(2-(2-(2-etilo-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida;
 Etilo 2-(2-(2-(2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo) tiazol-4-carboxilato;
- N-(6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6, 7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;

- 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilo-piridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilo-picolinamida;
6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 5 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo [1,2 - a: 5,4- c'] dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
N-(6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
- 10 N-ciclopropilo-6-etilo-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
2-(2-(2-(2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-N-metil-tiazol-4-carboxamida;
- 15 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8, 9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 20 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 25 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
(S)-6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 30 N-(5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7, 8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 35 N-ciclopropilo-5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
N-(6-cloro-5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 40 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilo-fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 45 2-(2-cloro-4-(trifluorometilo) fenoxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
- 50 N-(5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 55 N-(5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-oxoethoxi)piridina-2-ilo)metanosulfonamida;
- 60 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo) _{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 65 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo) _{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
N-(5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4, 5-c] piridina 2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina-2(6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- (R)-N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2, 3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
- (R)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)_{3,4,7,8,9,10}-hexahidro-1H-pirido [4', 3'-: 4, 5] imidazo [1,2-a] azepina-2 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;

- N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo) 3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido [4', 3': 4, 5] imidazo [1,2-a] azepina-2 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2', 3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 5 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-4-etilpirimidina-5-ilo)oxi) etanona;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida;
- 10 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((6-ciclopropilo-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 15 (S)-N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- (S)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 20 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
- 25 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 30 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo)-N', N'-dimetilo-sulfamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-6-etilpicolinamida;
- 35 N-ciclopropilo-5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4, 5-c] piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
- N-(5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
- 40 N-(5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 45 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4, 5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- N-(5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
- N-(5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 50 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 55 1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- N-ciclopropilo-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
- 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 60 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- N-(6-etilo-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 65 N-(5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;

- 1-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 5-(2-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N- metilopicolinamida;
- 5-(2-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilopicolinamida;
- 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-7-ciclopropilo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilopicolinamida;
- 1-7-acetilo-1-(3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-(4-(7-acetilo-2-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9- octahidropiridona[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-1-ilo) tiazol-2-ilo)-3-etilurea;
- terc-butilo 2-(2-(2-cloro-4-(morfolinometilo) fenoxi)acetilo)-1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido- [4',3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato;
- 2-(2-cloro-4-(morfolinometilo) fenoxi)-1-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-4-(morfolinometilo) fenoxi) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 5-2-(7-acetilo-1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilopicolinamida;
- terc-butilo 2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-(cyanocarbamoilo) tiofeno-2-ilo)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato;
- 1-(7-acetilo-1-(5-cloropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(4-cloropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- terc-butilo 1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-2-(2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,8,9 hexahidropirido-[4', 3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato;
- 1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinonitrilo;
- 1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 5-2-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilopicolinamida;
- 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloropiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- terc-butilo 2-(2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acetilo)-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) pirido -1,2,3,4,8,9-hexahidro- [4',3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato;
- 1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona [4',3': 4, 5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi) etanona;
- 1-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-7-(ciclopropilo-metilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 2-2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-7-(ciclopropilmetilo) ahidropirido -3,4,6,7,8,9-hex- [4',3': 4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
- 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 3-cloro-4-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 5-(2-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-1-ilo)-N], N-dimetiltiofeno-3-carboxamida;

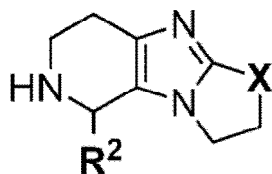
- 5-(7-acetilo-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-1-ilo)-N,N-dimetiltiofeno-3-carboxamida;
 terc-butilo 2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-1,2,3,4, 8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-7 (6H)-carboxilato;
- 5 1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
- 10 1-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-etilo-4-fluorofenoxi) etanona;
 2-4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
- 15 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 20 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 25 5-(7-acetilo-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropiridona[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-1-ilo) tiofeno-3-carboxilato de metilo;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-(dimetilamino) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
- 30 1-7-acetilo-1-(2-(dimetilamino) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 5-2-(7-acetilo-1-(5-(dimetilcarbamoilo)-3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida;
- 35 5-(7-acetilo-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-1-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida;
 1-7-acetilo-1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 40 1-7-acetilo-1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
- 45 1-6-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1, 4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(6-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 50 2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-piridona[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo) etanona;
 3-cloro-4-(2-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilbenzamida;
- 55 6-cloro-5-(2-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(6-(5-(dimetilcarbamoilo)-3-fluoro-tiofeno-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 60 N-(6-cloro-5-(2-(6-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-5-(2-(6-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(6-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(6-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-piridona[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo) etanona;
 6-cloro-5-(2-(6-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida; y
 N-(6-cloro-5-(2-(6-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida.

31) Además de los compuestos de la realización 30), Otros ejemplos de compuestos de Fórmula (I) según la realización 1) se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

- 65 N-(6-cloro-5-(1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2-carbonilo)ciclopropoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;

- N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-ciclopropilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
- 5 5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,6-diciclopropilpicolinamida;
- 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(metilo (2,2,2-trifluoroetilo)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
- 10 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-((2-metoxietilo) (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
- 6-cloro-5-((1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)oxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 6-cloro-5-(1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']ilo dipiridina-2-carbono)ciclopropoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 15 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
- 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpiridina-2-sulfonamida;
- 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-((2-hidroxietilo) (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
- 20 1-1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
- 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 25 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 30 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-ciano-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 6-cloro-5-(2-(1-(4-ciano-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida;
- 35 metilo-4-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-3-fluorobenzoato;
- de metilo (R)-4-(2-(2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9 - octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-3-fluorobenzoato; 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 40 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 45 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(metoximetilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(metoximetilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 50 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-2-fluoro (2-metoxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
- 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida; y
- 55 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida.

32) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento a continuación en el esquema 2. Un aspecto particular se refiere a nuevos compuestos de la fórmula (IV):



Formula (IV)

en el que dichos compuestos de fórmula (IV) tienen preferiblemente la configuración absoluta representado en la fórmula (I_E)/modo de realización 2); y en el que

R² es como se defina para los compuestos de fórmula (I) en cualquiera de las realizaciones 1), 8) a 13); o 28) o 29) [especialmente

R² es como se defina en la realización 12)]; y

X es como se defina en una cualquiera de las realizaciones 1), 3) a 7)); o 27) o 29) [especialmente **X** se defina como en la realización 5)].

[0047] Estos compuestos son nuevos compuestos intermedios adecuados para la preparación de los compuestos de fórmula (I), respectivamente, los compuestos de fórmula (II) y/o (III). Tal proceso de preparación comprende la acilación del compuesto de fórmula (IV) con derivados de ácido de estructura 2 {en la que **R^{1a}** y **R^{1b}** son como se definen para los compuestos de fórmula (I) en cualquiera de las realizaciones 1), 3), o 28) o 29) [especialmente **R^{1a}** y **R^{1b}** son como se definen en la realización 3)]; y **R³** es como se define para los compuestos de fórmula (I) en cualquiera de las realizaciones 1), 14) a 26); o 28) o 29) [especialmente **R³** es como se define en la Realización 25)]; y en el que dicha acilación se lleva a cabo utilizando por ejemplo el cloruro correspondiente ácido o un éster activo del derivado de ácido correspondiente, o un el in situ método de activación.

[0048] Los compuestos de compuestos de fórmula (I) y (II) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (por ejemplo, especialmente oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o inhalación).

[0049] La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que sea familiar para cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales. También se describe un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31). La divulgación se refiere también a un método para reducir el nivel de serotonina periférica en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31).

[0050] En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31) está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, en particular entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 10 mg y 400 mg por día.

[0051] Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o el tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son igualmente adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

[0052] Siempre que la palabra "entre" se utiliza para describir un rango numérico, es de entenderse que los puntos extremos de la gama indicada se incluyen explícitamente en la gama. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe que es entre 40°C y 80°C, esto significa que al final los puntos 40°C y 80°C se incluyen en el intervalo; o si una variable se define como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

[0053] Al menos con respecto a las temperaturas usadas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. en

el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde y menos 5°C hasta y más 5°C. Además, el término "temperatura ambiente" como se usa aquí se refiere a una temperatura de 25°C.

[0054] Los compuestos según la fórmula (I) son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por una tasa alterada del metabolismo del triptófano-serotonina.

[0055] El término "enfermedad o trastorno caracterizado por una velocidad alterada del metabolismo del triptófano-serotonina" se refiere a una enfermedad neurológica o periférica o trastorno caracterizado por una velocidad alterada del metabolismo del triptófano-serotonina, en el que el paso limitante de la velocidad de dicho triptófano metabolismo-serotonina es la hidroxilación de L-Trip catalizada por TPH y donde se requiere un inhibidor de una enzima TPH.

[0056] Los ejemplos de tales enfermedades o trastornos caracterizados por una tasa alterada del metabolismo del triptófano-serotonina son preferiblemente enfermedades periféricas o trastornos en los que el paso limitante de dicho metabolismo del triptófano-serotonina es la hidroxilación de L-Trip catalizada por TPH1 y donde se requiere inhibidor de una TPH1. Los ejemplos particulares son la enfermedad pulmonar incluyendo la enfermedad pulmonar intersticial (tal como la fibrosis pulmonar), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar, neumonitis por radiación (incluyendo que da lugar a, o contribuye a la hipertensión pulmonar), asma y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA); osteoporosis; trastornos gastrointestinales incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable postinfeccioso, enfermedad celíaca, estreñimiento idiopático y el síndrome de intestino irritable; colitis ulcerosa; síndrome carcinoide; enfermedad de la válvula mixomatosa; trombosis; trastornos del sueño; dolor; diabetes de tipo 1 y tipo 2; trastornos del sistema inmune; enfermedad del hígado (incluyendo (fibrosis hepatitis inducida por virus), el trasplante, la regeneración); hipertensión aguda y crónica; cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, y tumores neuroendocrinos con elevada secreción de serotonina (por ejemplo, tumores carcinoideos); hemorragia subaracnoidea; migraña abdominal; Síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactili, telangiectasia); El síndrome de Gilbert; náusea; síndrome de la serotonina; trastornos funcionales anorrectales; distensión abdominal funcional; y enfermedades inflamatorias incluyendo la esclerosis múltiple y la esclerosis sistémica. Cabe destacar que los ejemplos son la fibrosis pulmonar; hipertensión pulmonar, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar; asma; osteoporosis; colitis ulcerosa; síndrome del intestino irritable; síndrome carcinoide; cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, y tumores neuroendocrinos con la secreción de serotonina elevada (por ejemplo tumores carcinoideos); y enfermedades inflamatorias incluyendo la esclerosis múltiple y la esclerosis sistémica.

[0057] Otros ejemplos de tales enfermedades o trastornos caracterizados por una tasa alterada del metabolismo del triptófano-serotonina son trastornos de la salud neurológicos donde el paso limitante de dicho metabolismo del triptófano-serotonina es la hidroxilación de L-Trip catalizada por TPH2 y donde se requiere un inhibidor de un TPH2. Los ejemplos particulares son la depresión; ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y fobia social; trastornos eméticos; migraña; abuso de sustancias; trastorno por déficit de atención (ADD); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH); desorden bipolar; comportamiento suicida; trastorno del comportamiento; esquizofrenia; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Huntington; autismo; discinesia; trastornos de la alimentación; diabetes tipo 2; dolor; Enfermedad de Alzheimer; disfunción sexual; y tumores cerebrales.

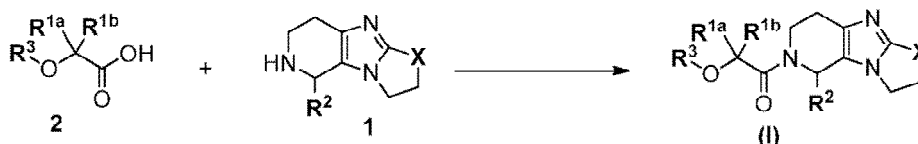
Preparación de compuestos de Fórmula (I)

Rutas de preparación generales:

[0058] Los presentes compuestos se pueden preparar por métodos de la bibliografía bien conocidos, por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en la parte experimental o por métodos análogos. Condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes usados en particular, pero tales condiciones pueden ser determinados por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. En algunos casos el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis que son comúnmente conocidos por los expertos en la técnica. En algunos casos, el orden de llevar a cabo los siguientes esquemas de reacción, y/o etapas de reacción, se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. En la secuencia general de reacciones se describen a continuación, los grupos genéricos X, R^{1a}, R^{1b}, R² y R³ son como se definen para la fórmula (I). En algunos casos, los grupos genéricos X, R² y R³ pueden ser incompatibles con el montaje ilustrado en los esquemas a continuación y así requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", TW Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta discusión, se asumirá que tales grupos protectores según sea necesario están en su lugar. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una manera conocida per se.

[0059] Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por el acoplamiento de la amina de la estructura 1 con el ácido de la estructura 2. Los compuestos intermedios de estructura 2, 3 y 4 o sus precursores o bien están disponibles comercialmente o están preparados de acuerdo con procedimientos conocidos para una persona experta en la técnica o en analogía a los métodos descritos en la sección experimental a continuación.

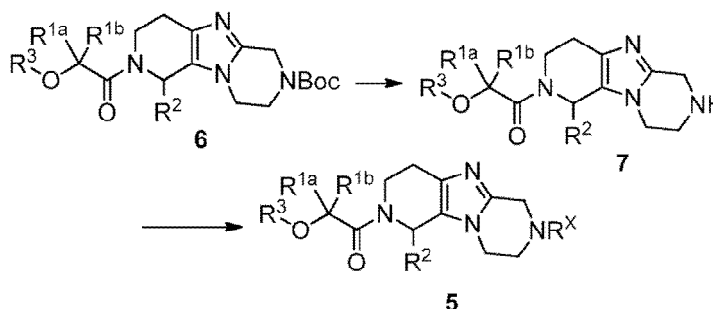
[0060] Los compuestos de estructura 1 pueden acilarse con derivados de ácido de la estructura 2 como se representa en el esquema 2; por ejemplo, usando los correspondientes cloruros de ácido o la presencia de éster activo sin base como TEA o DIPEA en DCM, o usando un método de activación *in situ* tal como un reactivo de amida de acoplamiento bien conocido tales como COMU, TBTU, HATU, EDC, DCC o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un disolvente tal como DCM, MeCN o DMF para administrar los compuestos de Fórmula (I).



Esquema 2: Síntesis de compuestos de Fórmula (I)

[0061] Alternativamente, los residuos deseados R^2 y/o R^3 también se pueden introducir en los pasos posteriores que siguen el acoplamiento de amida de la amina apropiada de precursor de estructura 1 con los derivados de ácido apropiado de estructura 2.

[0062] En el caso en un compuesto de Fórmula (I) X representa $-CH_2-NR^X-$, tal compuesto de la Estructura 5 se puede preparar en un procedimiento de dos etapas a partir de un compuesto de la Estructura 6 (esquema 3).

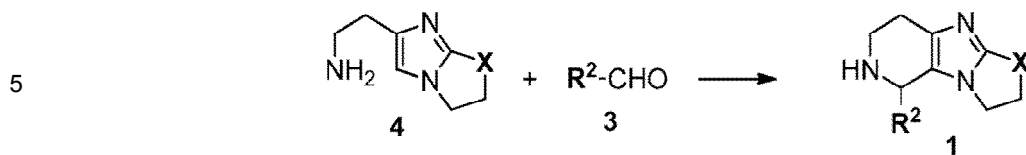


Esquema 3: Síntesis de compuestos de Estructura 5

[0063] Por lo tanto un compuesto de la Estructura 6 se disuelve en un disolvente tal como DCM o similares se desprotege usando condiciones conocidas en la técnica, tal como TFA en DCM o HCl en dioxano para dar un compuesto de la Estructura 7 o su sal correspondiente. El compuesto de Estructura 6 se puede hacer reaccionar con un reactivo de tipo R^X-LG en el que LG representa un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs, OTf o similar, en una reacción de alquilación bien conocida por una persona experta en la técnica. Alternativamente, un compuesto de la Estructura 7 también se puede hacer reaccionar en una reacción de aminación reductora en condiciones estándar, por ejemplo con un aldehído o una cetona de tipo $R^X1 R^X2 C=O$ (o con sus precursor es, como acetales) en un disolvente tal como MeOH, EtOH y un agente reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ o similares a temperatura ambiente. En este caso un compuesto de Estructura 5 en el que R^X corresponde a R^X1R^X2 se obtiene CH. Los compuestos de fórmula (I) en la que X representa $-CH_2-NR^X-$ en la que R^X representa R^X3CO se pueden hacer de un compuesto de la Estructura 7 de acuerdo con procedimientos conocidos para una persona experta en la técnica. En un procedimiento de reacción típico, un compuesto de la Estructura 7 se disuelve en un disolvente tal como DCM, THF o agua se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico activado tal como un cloruro de ácido R^X3COCl y una base tal como NaOH, K_2CO_3 , TEA o DIPEA a $0^\circ C$ a la temperatura ambiente.

Preparación de compuestos de Estructura 1

[0064]



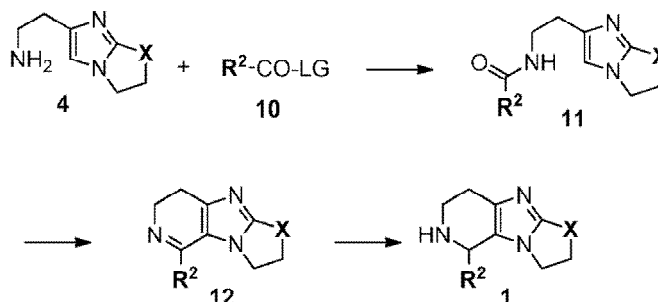
Esquema 4: Reacción de Pictet-Spengler

10

[0065] Los compuestos de la Estructura 1 pueden prepararse mediante una reacción de aminas de la Estructura 4 con un aldehído de la Estructura 3 en condiciones ácidas o básicas (reacción de Pictet-Spengler, **Esquema 4**) en un disolvente tal THF, tolueno o similar.

15

20



25

Esquema 5: Síntesis de compuestos de Estructura 1

30

[0066] Alternativamente, los compuestos de la Estructura 1 pueden ser preparados utilizando el procedimiento de tres pasos representado en el esquema 5. En un procedimiento de reacción típico, un compuesto de la Estructura 4 se disuelve en un disolvente tal como DCM, THF o se hace reaccionar agua con un derivado activado del ácido de estructura 10 (LG representa un grupo saliente) y una base tal como NaOH, K₂CO₃, TEA o DIPEA a 0°C a la temperatura ambiente, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. A continuación, la amida de Estructura 11 se cicla con POCl₃, COCl₂, ZnCl₂ o similar en DCM, tolueno o similar, para entregar la imina de Estructura 12, que puede reducirse usando un agente reductor tal como NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaBH₃ CN o hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado. Las condiciones tales como la hidrogenación o hidrogenación de transferencia en presencia de un catalizador quiral puede permitir una reducción enantioespecífica de los compuestos de estructura 12 a los compuestos apropiados enantioméricamente enriquecidos de estructura 1.

35

40

Preparación de compuestos de estructura 2

[0067] Los ácidos de estructura 2 se pueden preparar mediante la reacción de alquilación del alcohol correspondiente con derivados de éster de ácido halógeno-acético y la posterior hidrólisis del éster en el ácido. En condiciones ácidas o básicas. Alternativamente, los compuestos de la Estructura 2 se pueden preparar por alquilación del correspondiente alcohol bajo condiciones de reacción de Mitsunobu usando derivados de ácido hidroxiaacético en presencia de azodicarboxilato de dietilo y similares en un disolvente como tolueno, DCM, THF y la hidrólisis del producto y posterior de la éster al ácido bajo condiciones ácidas o básicas.

50

Preparación de compuestos de estructura 3

[0068] Los aldehídos de estructura 3 se pueden preparar por una oxidación de los derivados de alcohol correspondiente, o por una reducción de los ácidos carbocíclicos correspondientes o sus derivados como ésteres, nitrilos y similares. Los aldehídos de estructura 3 se pueden preparar también a partir de precursores de halógeno correspondiente a través de intercambio de halógeno-metal como nBuLi y la formilación del producto y posterior con DMF y similares.

55

Preparación de compuestos de Estructura 4

60

[0069] Las aminas de estructura 4 o sus precursores o bien están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos para una persona experta en la técnica o en analogía a los métodos descritos en la parte experimental a continuación.

65

[0070] Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica: por ejemplo,

mediante formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase quiral estacionaria tal como una columna Regis Whelk-O1 (R, R) (10 μM), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μM), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μM) o columna AD-H (5 μM). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

Sección experimental:

Abreviaturas (como se usa en el presente documento y en la descripción anterior):

[0071]

ac.	acuosa
Bu	butilo (como en n BuLi = n-butilo litio)
15 CC.	cromatografía en columna sobre gel de sílice
conc.	concentrado
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
20 DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitól
EA	acetato de etilo
25 E coli.	Escherichia coli
Eq	equivalente
Et	etilo
EtOH	etanol
FC	cromatografía ultrarrápida
h	hora(s)
30 HATU	2-(1H-7-azabenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametilo uronio hexafluorofosfato metanaminio
HOBt	1-hidroxibenzotriazol, hidrato
LAH	hidruro de aluminio de litio
LC	cromatografía líquida
M	molaridad [mol L^{-1}]
35 Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MS	espectroscopia de masas
min.	minuto(s)
40 N	normalidad
org.	orgánico
Pd/C	paladio en carbono
Ph	fenilo
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
45 ta	temperatura ambiente
Sat.	Saturada
TBME	<i>tert</i> -butilo metilo éter
TBTU	O-benzotriazol-1-IL-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
tBu	<i>tert</i> -butilo = butilo terciario
50 TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
Tris	tris(hidroximetilo)aminometano
55 t_R	tiempo de retención

I. Química

[0072] Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos biológicamente activos de la invención pero no la limitan en absoluto el alcance de la misma. Si no se indica explícitamente lo contrario, todos los compuestos se preparan en forma racémica.

[0073] *General:* Todas las temperaturas se indican en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$). A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a TA bajo una atmósfera de nitrógeno y se ejecutan en un secado a la llama matraz equipado con una barra agitadora magnética de fondo redondo.

Métodos de caracterización utilizados:

[0074] Los tiempos de retención de CL-EM y GC-MS se han obtenido utilizando las siguientes condiciones de elución:

5 A) LC-MS (A):

[0075] Zorbax SB-AQ, 3,5 µm, columna 4,6x50mm termostato a 40°C. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,04% TFA; disolvente B = acetonitrilo. La tasa de flujo de eluyente era 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la siguiente tabla (un gradiente lineal que se utiliza entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,08	1,07	1,57	1,67	1,70
Disolvente A (%)	95	95	5	5	95	95
Disolvente B (%)	5	5	95	95	5	5

[0076] B) LC-MS (B):

[0077] Waters Atlantis T3, 5 µm, columna 4,6x30mm termostato a 40°C. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes:

disolvente A = agua + 0,04% TFA; disolvente B = acetonitrilo. La tasa de flujo de eluyente era 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la siguiente tabla (un gradiente lineal que se utiliza entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,08	1,07	1,57	1,67	1,70
Disolvente A (%)	95	95	5	5	95	95
Disolvente B (%)	5	5	95	95	5	5

C) GC-MS:

[0078] Zebron ZB-5 MS, 15m x 0,25 mm ID, 0,25 µm película, 2,0 ml/min. El gas portador es helio y la ionización química se produce con CH₄ como gas reactivo. Temperatura. gradiente: 60-300°C de 0 a 4,0min y 300°C isoterma de 4,0 a 5,0min.

D) Métodos no quirales preparativos usados:

[0079] Las purificaciones por LC-MS preparativa se han realizado utilizando las condiciones descritas en lo sucesivo.

I) LC-MS preparativa:

[0080] Una columna X-Bridge (Waters C18, 10 µm OBD, 30x75 mm) se utilizó. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,5% NH₄OH; disolvente B = acetonitrilo. La tasa de flujo de eluyente era 75 ml/min. La elución se realizó utilizando un gradiente apropiado del disolvente B en el disolvente A como se muestra en las siguientes tablas (un gradiente lineal que se utiliza entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	80	80	5	5	80	80
Disolvente B (%)	20	20	95	95	20	20

E) Métodos quirales preparativos LC-MS utilizados:

[0081] La separación de enantiómeros seleccionados se ha realizado usando cromatografía en columna quiral usando las condiciones descritas en lo sucesivo.

LC-MS quiral preparativa (I):

[0082] Chiralpack IC, 5 µM, se utilizó 20x250mm. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = heptano; disolvente B = 0,1% de dietilamina en EtOH. La tasa de flujo de eluyente era 16 ml/min. La elución se realizó utilizando 10% del disolvente A y 90% del disolvente B.

5 LC-MS quiral preparativa (II):

[0083] Chiralpack AS-H, 5 µM, se utilizó 20x250mm. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = heptano; disolvente B = 0,1% de dietilamina en EtOH. La tasa de flujo de eluyente era 16 ml/min. La elución se realizó utilizando 80% del disolvente A y 20% del disolvente B.

10

LC-MS quiral preparativa (III):

[0084] Chiralpack IC, 5 µM, se utilizó 20x250mm. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = heptano; disolvente B = 0,1% de dietilamina en EtOH. La tasa de flujo de eluyente era 19 ml/min. La elución se realizó utilizando 10% del disolvente A y 90% del disolvente B.

15

LC-MS quiral preparativa (IV):

[0085] Chiralpack IC, 5 µM, se utilizó 20x250mm. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = heptano; disolvente B = 0,1% de dietilamina en EtOH/DCM (50:50). La tasa de flujo de eluyente era 20 ml/min. La elución se realizó utilizando 10% del disolvente A y 90% del disolvente B.

20

LC-MS quiral preparativa (V):

[0086] Chiralpack IC, 5 µM, se utilizó 20x250mm. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = DCM; disolvente B = 0,1% de dietilamina en EtOH. La tasa de flujo de eluyente era 16 ml/min. La elución se realizó utilizando 90% del disolvente A y 10% del disolvente B.

25

LC-MS quiral preparativa (VI):

[0087] Chiralpack IA, 5 µM, se utilizó 20x250mm. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = MeCN; disolvente B = DCM/EtOH (1:1). La tasa de flujo de eluyente era 23 ml/min. La elución se realizó utilizando 70% del disolvente A y 30% del disolvente B.

30

35 LC-MS quiral preparativa (VII):

[0088] Chiralpack IC, 5 µM, se utilizó 20x250mm. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = MeCN; disolvente B = 0,1% de dietilamina en EtOH/DCM (50:50). La tasa de flujo de eluyente era 19 ml/min. La elución se realizó utilizando 40% del disolvente A y 60% del disolvente B.

40

Preparación de los compuestos de estructura 1

Método A

45 **[0089]** Todos los compuestos intermedios de la estructura 1 se han preparado en analogía con el siguiente procedimiento de la correspondiente amina y aldehído:

1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina

50 **[0090]** Una solución de 2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-a]piridina-2-ilo) etanamina (100 mg), 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (96 mg) y TFA (10 µL) en tolueno (5 ml) se agitó a 80°C durante 15 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa 1N. NaOH y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, 2g cartucho, disolvente A: DCM, disolvente B: 7N NH₃ en MeOH, gradiente en %B: 0 a 1, velocidad de flujo: 6 ml/min) para proporcionar 178 mg de 1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina como un sólido amarillo. LC-MS (A) t R = 0,41 min; [M+H]⁺: 305,88.

55

Preparación de los compuestos de fórmula (I)

60 **Método B**

[0091] Si no se indica explícitamente lo contrario, todos los compuestos de fórmula (I) se han preparado en analogía con el siguiente procedimiento partir de la amina y el ácido correspondiente:

65 **Ejemplo 1.1.1: 6-Cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida**

5 **[0092]** A una solución de ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético (sal de TFA) (25 mg) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (23 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. El 1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina (21 mg) y DIPEA (46 µl) se añadieron y la mezcla se agitó durante 2 h. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa para dar 26mg de aceite de naranja. LC-MS (A): t R = 0,67 min; [M+H]⁺: 545,62.

Preparación de los compuestos de estructura 7

10 **Método C**

Ejemplo 5.2.4: 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido-4',3'-:4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etan-1-ona

15 **[0093]** A una solución de *tert*-butilo 2-(2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acetilo)-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-1,3,4,6,8,9-hexahidropirido[4',3'-:4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-7(2H)-carboxilato (168 mg) en DCM (15 ml) se añadió TFA (1,5 ml) a 0°C y la reacción se agitó 4 h a ta. La mezcla se diluyó con HCl ac. sab. NaHCO₃, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 10 g, disolvente A: DCM, disolvente B: 7N NH₃ en MeOH, gradiente en% B: 1 a 3, velocidad de flujo: 15 ml/min) para dar 112 mg de sólido incoloro. LC-MS (A) t R = 0,68 min; [M+H]⁺: 566,09.

Preparación de los compuestos de estructura 5

25 **Método D**

Ejemplo 5.2.5: 1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3'-:4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi) etan-1-ona

30 **[0094]** A una solución de 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3'-:4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etan-1-ona (25 mg) en se añadió a 0°C anhídrido de ácido acético DCM (2 ml) (10 µL) y DIPEA (13 µL) y la reacción se agitó 15 h a ta. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat., las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las capas org. se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa para dar 19 mg de sólido incoloro. LC-MS (A) t R = 0,73 min; [M+H]⁺: 608,15.

Método E

40 **Ejemplo 5.2.7: 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-7-(ciclopropilmetilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3'-:4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etan-1-ona**

45 **[0095]** A una solución de 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3'-:4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etan-1-ona (25 mg) y ciclopropanocarbaldehído (3,5 µL) en DCM (2 ml) se añadió a ta ácido acético (3 µL) y triacetoxiborohidruro sódico (34 mg) y la reacción se agitó 20 h a ta. La mezcla se diluyó con HCl ac 1N. NaOH y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa para dar 14 mg de sólido incoloro. LC-MS (A) t R = 0,78 min; [M+H]⁺: 620,12.

50 **[0096]** Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del derivado de ácido apropiado y la amina siguiendo el método B. Los datos de CL-EM se enumeran en la tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A).

55

60

65

Tabla 1:

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	CI 50
5	1.1.1 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro [1,2-a: 5,4-c'] dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0, 67	545, 62	15
	1.1.2 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-imidazo [1,2-a: 5,4-c'] dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((6-morfolinopiridina-3-ilo 2-cloro)oxi) etanona	0, 74	559, 86	7
10	1.1.3 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro [1,2-a: 5,4-c'] dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0, 69	567, 70	26
	1.1.4 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro [1,2-a: 5,4-c'] dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N- ciclopropilo-N-metilpicolinamida	0, 72	572, 23	29
15	1.1.5 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-imidazo [1,2-a: 5,4-c'] dipiridina-2(1H)-ilo)-2-(((oxazol-2-ilo)piridina-3-IL-6-2-cloro)oxi) etanona	0, 72	542, 18	21
	1.1.6 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro [1,2-a: 5,4-c'] dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N- ciclopropilpicolinamida	0, 72	558, 01	19
	1.1.7 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro [1,2-a: 5,4-c'] dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-etilo-N- metilpicolinamida	0, 71	560, 95	25
20	1.1.8 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N- isopropilo-N-metilo picol inamida	0, 73	573, 95	55
	1.1.9 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida	0, 74	581, 83	25
25	1.1.10 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-imidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-etanona	0, 73	593, 74	17
	1.1.11 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) IL-6-etilpiridina-2-) metanosulfonamida	0, 68	561, 84	8
30	1.1.12 5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-6-etilpicolinamida	0, 75	551, 92	9
	1.1.13 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0, 65	563, 99	34 7
35	1.1.14 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((6-ciclopropilpiridina-3-ilo 2-cloro)oxi) etanona	0, 77	515, 05	16
	1.1.15 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((6-metilpiridina-3-ilo 2-etilo)oxi) etanona	0, 55	483, 10	39
	1.1.16 (S)-6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N- ciclopropilpicolinamida ^{a)}	0, 71	557, 81	12
40	1.1.17 (S)-N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida ^{b)}	0, 69	567, 93	23
	1.1.18 (S)-N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida ^{a)}	0, 69	561, 80	8
45	1.1.19 N-(6-cloro-5-(1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9- octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2-carbonilo)ciclopropoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0, 71	593, 79	58
	1.1.20 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) IL-6-ciclopropilpiridina-2-) metanosulfonamida	0, 72	574, 04	21
	1.1.21 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona	0, 77	518, 04	13
50	1.1.22 5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,6-diciclopropilpicolinamida	0, 75	564, 17	10
	1.1.23 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(metilo (2,2,2 trifluoroetilo)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona	0, 81	586, 16	9
55	1.1.24 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-((2- metoxietilo) (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona	0, 77	561, 95	62
	1.1.25 6-cloro-5-((1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)oxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0, 72	574, 07	14 6
	1.1.26 6-cloro-5-(1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2-carbonilo)ciclopropoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0, 71	572, 06	51
60	1.1.28 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo)oxi)etan-1-ona	0, 70	553, 01	90
	1.1.29 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpiridina-2-sulfonamida	0, 74	582, 00	12 9

(continuación)

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	CI 50
5	1.2.1 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,68	548,21	41
	1.2.2 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,71	522,21	11
10	1.2.3 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0,71	552,27	22
	1.3.1 N-(6-cloro-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,66	575,26	63
15	1.3.2 N-ciclopropilo-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida	0,72	559,00	7
	1.3.3 (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida g)	0,72	558,92	7
20	1.4.1 6-cloro-5-(2-(1-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-tiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0,60	589,26	55
25	1.4.2 5-(2-(2-((2-etilo-6-(metilsulfonamido)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida	0,61	604,91	38
	1.5.1 2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo de etilo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo) tiazol-4-carboxilato	0,64	595,12	558
30	1.6.1 N-(6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,62	549,22	58
	1.6.2 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,65	523,22	41
35	1.6.3 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0,65	552,96	114
	1.6.4 6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0,61	527,30	33
40	1.6.5 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,66	574,97	16
45	1.6.6 N-(6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida	0,67	562,98	44
	1.6.7 N-ciclopropilo-6-etilo-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,69	533,12	8
50	1.8.1 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0,74	578,10	20
	1.8.2 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,74	548,25	17
55	1.8.3 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,71	574,32	22
60	1.8.4 6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0,70	552,40	11

65

(continuación)

Ejemplo	Nombre	tR	[M+H] ⁺	Cl ₅₀
5				
1.8.5	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,75	564,11	24
10	1.8.6 (S)-6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida c)	0,74	563,91	9
15	1.8.7 N-(5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	569,06	54
1.9.1	2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,71	539,92	20
20	1.9.2 N-(6-cloro-5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	565,86	26
1.9.3	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilo-fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0,71	569,91	27
25	1.9.4 2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,58	570,95	18
1.9.5	2-(2-cloro-4-(trifluorometil) fenoxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,82	539,89	87
30	1.9.6 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,71	592,14	9
35	1.9.7 N-(5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,70	560,12	8
1.9.8	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,73	556,10	16
40	1.9.9 N-(5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida	0,67	560,98	58
45	1.9.10 N-ciclopropilo-5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida	0,74	549,98	9
1.10.1	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,59	551,35	12
50	1.10.2 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0,62	554,96	82
1.10.3	2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,62	525,22	16
55	1.10.4 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0,60	515,18	36
60	1.10.5 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0,58	530,10	85
65	1.10.6 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinonitrilo	0,64	483,16	77

(continuación)

Ejemplo	Nombre	tR	[M+H] ⁺	Cl ₅₀
5	1.10.7 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,70	526,18	177
	1.10.8 2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,68	498,01	33
10	1.10.9 2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,51	556,34	17
15	1.10.10 3-cloro-4-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)benzonitrilo	0,66	481,96	207
	1.10.11 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,74	525,19	132
20	1.10.12 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida	0,64	564,89	20
25	1.10.13 N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo)metanosulfonamida	0,59	544,86	8
	1.10.14 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,63	576,87	14
30	1.10.15 N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida	0,66	534,93	8
	1.10.16 (R)-N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo)metanosulfonamida d)	0,60	544,96	6
35	1.10.17 (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida d)	0,64	535,11	5
40	1.10.18 N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo)metanosulfonamida	0,58	545,75	121
	1.10.19 1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)ethan-1-ona	0,65	570,91	11
45	1.11.1 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-etilo-4-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)metanosulfonamida	0,60	564,92	49
	1.12.1 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-isopropilo-4-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)metanosulfonamida	0,63	578,94	819
50	1.13.1 N-(6-etilo-5-(2-(1-(4-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)metanosulfonamida	0,58	530,89	44
	1.13.2 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(4-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,64	556,97	15
55	1.14.1 N-(6-etilo-5-(2-(1-(3-fluorotiopen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)metanosulfonamida	0,64	533,89	16
60	1.14.2 N-ciclopropilo-6-etilo-5-(2-(1-(3-fluorotiopen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)picolinamida	0,70	523,94	12
65	1.15.1 N-(6-etilo-5-(2-(1-(2-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)metanosulfonamida	0,59	530,90	36

(continuación)

	Ejemplo	Nombre	tR	[M+H]⁺	Cl₅₀
5	1.15.2	2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6, 7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etanona	0,64	556,92	27
	1.16.1	N-(6-etilo-5-(2-oxo-2-(1-(2-feniltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	592,90	225
10	1.17.1	N-(6-etilo-5-(2-oxo-2-(1-(3-fenilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)etoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,70	577,82	79
15	1.18.1	N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-metilo-2-(trifluorometil) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,67	604,92	126
	1.19.1	N-(6-cloro-5-(2-(1-(5-fluoro-3-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,63	549,02	113
20	1.20.1	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,76	607,99	26
	1.20.2	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5, 4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,73	617,91	37
25	1.21.1	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,70	554,10	18
30	1.21.2	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,66	564,02	78
	1.22.1	N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-ciano-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,64	559,03	48
35	1.22.2	6-cloro-5-(2-(1-(4-ciano-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina -2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida	0,67	549,20	28
40	1.23.1	metilo-4-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridina-3-ilo)oxi) acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-1-ilo)-3-fluorobenzoato	0,66	592,01	21
	1.23.2	metil (R)-4-(2-(2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoil)piridina-3-ilo)oxi) acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9 -octahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-1-ilo)-3-fluorobenzoato	0,70	582,06	56
45	1.24.1	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-ilo) fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,65	582,18	68
	1.24.2	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-ilo) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1, 2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,61	592,15	131
50	1.25.1	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo) fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,71	596,23	68
	1.25.2	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1, 2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,67	606,15	303
55	1.26.1	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(metoximetil) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,69	568,16	19
60	1.26.2	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(metoximetil) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a: 5, 4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,65	578,29	25
65	1.27.1	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a : 5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,69	598,19	60

(continuación)

	Ejemplo	Nombre	tR	[M+H]⁺	Cl₅₀
5	1.27.2	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,65	608,15	34
10	1.28.1	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)etoxi) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,63	584,08	54
15	1.28.2	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)etoxi) fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,59	594,25	21
20	2.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,67	553,76	13
25	2.1.2	N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,67	547,90	13
30	2.1.3	1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,72	573,92	8
35	2.2.1	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,66	533,97	15
40	2.3.1	N-(5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,67	545,82	8
45	2.4.1	1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,62	556,92	8
50	2.4.2	(R)-N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida d)	0,57	530,87	7
55	2.4.3	(R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida d)	0,64	520,94	9
60	2.4.4	(R)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-2(6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)etanona d)	0,61	557,04	7
65	3.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]azepina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,70	582,08	26
	3.2.1	N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]azepina-2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	561,95	21
	4.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,68	571,80	19
	4.1.2	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,72	597,84	7
	4.1.3	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	565,92	16
	4.1.4	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida	0,74	586,02	16
	4.1.5	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,74	612,82	12

(continuación)

	Ejemplo	Nombre	tR	[M+H]⁺	Cl₅₀
5	4.1.6	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,74	591,98	12
	4.1.7	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina -6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo)-N', N'-dimetilo-sulfamida	0,72	594,76	76
10	4.1.8	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,56	487,05	28
15	4.1.9	5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-6-etilpicolinamida	0,73	555,88	31
	4.1.10	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina -6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida	0,67	566,96	67
20	4.1.11	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-((2-cloro-4-etilpirimidina-5-ilo)oxi)etanona	0,73	508,02	185
	4.1.12	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida	0,72	561,85	9
25	4.1.13	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,77	519,00	11
	4.1.14	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-((6-ciclopropilo-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,59	512,84	16
30	4.1.15	(S)-N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5 -c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida e)	0,68	565,89	6
35	4.1.16	(S)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)etanona e)	0,72	599,81	6
	4.2.1	N-ciclopropilo-5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4, 5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida	0,71	562,92	8
40	4.2.2	N-(5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5 -c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,65	572,88	8
	4.2.3	(R)-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida f)	0,72	562,89	16
45	4.3.1	N-(5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina -6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,71	571,80	6
50	4.3.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5 -c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,70	577,75	10
	4.3.3	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4, 5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,74	568,01	14
55	4.3.4	N-(5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina -6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	572,97	25
60	4.4.1	N-(5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilphenyl)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	563,91	6
65	4.4.2	6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida	0,72	560,02	15

(continuación)

Ejemplo	Nombre	tR	[M+H] ⁺	Cl ₅₀	
5	4.5.1	N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,59	548,99	16
	4.5.2	1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,65	574,77	10
10	4.5.3	N-ciclopropilo-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida	0,66	538,87	6
	4.6.1	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0,62	521,78	28
15	4.6.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,63	543,84	58
20	4.6.3	N-(6-etilo-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,63	537,85	19
	4.7.1	N-(5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilphenyl)-2,3,7,8-tetrahidrotiazolo[2', 3': 2,3]imidazo[4,5-c]piridina-6 (5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,69	564,03	6
25	5.1.1	1-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,75	610,97	7
	5.1.2	5-(2-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N-metilpicolinamida	0,66	574,99	13
30	5.1.3	5-(2-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida	0,64	589,00	11
	5.1.4	6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-7-ciclopropilo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0,70	586,96	41
35	5.2.1	tert-butyl 1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxy)acetyl)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato	0,66	590,22	74
40	5.2.2	2-(2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acetilo)-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido de terc-butilo[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato	0,83	666,24	121
	5.2.3	1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,52	490,20	54
45	5.2.4	2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)etanona	0,68	566,09	24
50	5.2.5	1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)etanona	0,73	608,15	7
	5.2.6	1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-7-(ciclopropilo-metilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,59	544,07	16
55	5.2.7	2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenil)-7-(ciclopropilmetilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)etanona	0,78	620,12	8
	5.2.8	1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,73	609,42	5
60	5.2.9	3-cloro-4-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) benzonitrilo	0,69	506,51	92
65	5.2.10	1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-(trifluorometil)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,65	516,51	50

(continuación)

	Ejemplo	Nombre	tR	[M+H]⁺	Cl₅₀
5	5.2.11	6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1, 2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinonitrilo	0,67	507,51	108
10	5.2.12	1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,76	615,07	6
15	5.2.13	5-(2-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1, 2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida	0,66	595,09	4
20	5.2.14	1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloropiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,67	523,87	28
25	5.2.15	1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-(trifluorometil)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,71	558,04	10
30	5.2.16	1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,71	541,97	25
35	5.2.17	1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,56	532,17	11
40	5.4.1	2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) acetilo)-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-1,2,3,4 de tert-butilo,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato	0,79	668,71	77
45	5.4.2	1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-(trifluorometil)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,61	517,49	456
50	5.4.3	2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)etanona	0,63	268,51	20
55	5.4.4	1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-etilo-4-fluorofenoxi)etanona	0,69	494,57	329
60	5.4.5	2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)etanona	0,72	510,51	143
65	5.4.6	1-(7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,69	610,16	9
	5.4.7	1-(7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,66	542,96	431
	5.4.8	1-(7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,66	593,95	91
	5.4.9	1-(7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,71	628,05	15
	5.5.1	5-(7-acetilo-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido de metilo[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo) tiofeno-3-carboxilato	0,67	615,67	5
	5.6.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-(dimetilamino) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)etanona	0,54	559,47	415
	5.6.2	1-(7-acetilo-1-(2-(dimetilamino) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1, 2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,57	601,60	37
	5.7.1	5-(2-(7-acetilo-1-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4, 5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida	0,57	631,96	27

(continuación)

	Ejemplo	Nombre	tR	[M+H]⁺	Cl₅₀
5	5.7.2	5-(7-acetilo-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida	0,64	645,95	6
	5.8.1	1-(7-acetilo-1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,65	584,06	11
10	5.8.2	1-(7-acetilo-1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,68	590,04	51
	5.9.1	1-(7-acetilo-1-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,67	604,23	8
15	5.10.1	1-(7-acetilo-1-(3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,62	570,02	14
	5.11.1	1-(4-(7-acetilo-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo) tiazol-2-ilo)-3-etilurea	0,63	644,07	100
	5.12.1	2-(2-(2-cloro-4-(morfolinometil) fenoxi) acetilo)-1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido de terc-butilo[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato	0,66	654,18	310
25	5.12.2	2-(2-cloro-4-(morfolinometil) fenoxi)-1-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)etanona	0,52	554,09	52
	5.12.3	1-(7-acetilo-1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-4-(morfolinometil) fenoxi)etanona	0,55	596,21	15
30	5.13.1	1-(7-acetilo-1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,66	574,97	6
35	5.13.2	5-(2-(7-acetilo-1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida	0,58	560,79	24
	5.15.1	1-(7-acetilo-1-(5-cloropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4', 3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxy)ethanone	0,67	586,03	11
40	5.16.1	1-(7-acetilo-1-(4-cloropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3' : 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,66	585,99	48
	5.17.1	1-(7-acetilo-1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3' : 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)etanona	0,58	568,21	27
	6.1.1	1-(6-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)etanona	0,72	561,51	4
50	6.1.2	N-(6-cloro-5-(2-(6-(4-cloro-2-fluorofenilo)pirido-3,4,8,9-tetrahidro-1H-[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,66	569,83	18
	6.2.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)etanona	0,74	568,02	4
55	6.2.2	3-cloro-4-(2-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilbenzamida	0,70	552,92	13
	6.2.3	6-cloro-5-(2-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamide	0,67	553,91	3
60	6.3.1	6-cloro-5-(2-(6-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-tiofen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamide	0,57	590,95	37
65					

(continuación)

Ejemplo	Nombre	tR	[M+H] ⁺	Cl ₅₀
5 6.4.1	N-(6-cloro-5-(2-(6-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)pirido -3,4,8,9-tetrahidro-1H-[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,61	572,83	143
10 6.4.2	6-cloro-5-(2-(6-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)pirido -3,4,8,9-tetrahidro-1H-[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamide	0,60	548,91	76
15 6.5.1	6-cloro-5-(2-(6-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamide	0,64	527,94	7
15 6.6.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(6-(3-fluorotiophen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)etanona	0,67	533,84	8
20 6.6.2	6-cloro-5-(2-(6-(3-fluorotiophen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamide	0,59	519,85	29
20 6.6.3	N-(6-cloro-5-(2-(6-(3-fluorotiophen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3' : 4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida	0,61	541,83	160

a) preparado a partir de la amina enantiomérica pura correspondiente de la estructura 1, que se ha aislado por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente mediante la LC-MS quiral preparativa (I); b) se aisló por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente (ejemplo 1.1.3) mediante la LC-MS preparativa quiral (VI); c) preparado a partir de la correspondiente amina enantioméricamente pura de la estructura 1, que se ha aislado mediante separación quiral de la mezcla racémica correspondiente mediante la LC-MS preparativa (IV); d) preparado a partir del correspondiente amina enantioméricamente puro de la estructura 1, que ha sido aislado por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente por el LC-MS preparativa (III); e) preparado a partir de la correspondiente amina enantioméricamente puro de la estructura 1, que ha sido aislado por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente por el LC-MS preparativa (V); f) preparado a partir de la correspondiente amina enantioméricamente pura de la estructura 1, que se ha aislado por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente mediante la LC-MS preparativa (II); g) preparado a partir de la correspondiente amina enantioméricamente pura de la estructura 1, que se ha aislado por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente mediante la LC-MS preparativa (VII);

Síntesis de aldehídos de la Estructura 3

40 Aldehído 1: 4-cloro-2-fluorobenzaldehído

(4-Cloro-2-fluorofenilo)metanol

45 [0097] A una solución de ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico (300 mg) en THF (15 ml) se añadió a 0°C LiAlH₄ (130 mg). La suspensión se agitó a 0°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y solución ac. de tartrato de sodio y potasio y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Las capas fueron separadas y la fase org. se lavó adicionalmente con agua. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante CC (Büchi Sepacore, 5 g cartucho, disolvente A: DCM, disolvente B: 3N amoniaco en MeOH, gradiente en %B: 0 a 5, caudal: 6,0 ml/min) para proporcionar 224 mg de aceite incoloro. LC-MS: (A) t R = 0,68 min; [M+H]⁺: no visible.

4-Cloro-2-fluorobenzaldehído

55 [0098] A una solución de (4-cloro-2-fluorofenilo)metanol (222 mg) en MeCN (20 ml) se añadió MnO₂ (480 mg). La mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla se filtró sobre celite, la capa org. se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. El aldehído bruto se usó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (A): tR = 0,76 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 2: 5-Ciclopropilo-3-fluoropicolinaldehído

60 [0099] Este aldehído se ha preparado a partir de (5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (2. etapa). LC-MS (A): tR = 0,68 min; [M+H]⁺: 166,25.

Aldehído 3: N,N-dietilo-4-fluoro-5-formiltiofeno-2-carboxamida

65 2-(3-Fluorotiophen-2-ilo)-1,3-dioxano

[0100] A una solución de 3-fluorotiofeno-2-carbaldehído (7,3 g) en dioxano (80 ml) se añadieron 1,3-propanodiol (36,5ml), 4A de tamiz molecular (20 g) y PTSA (3,84 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con Na₂CO₃ sat. ac. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante CC (Flash Master, 50 g de cartucho, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en % B: 20, caudal: 30 ml/min) para proporcionar 6,95 g de aceite amarillo. GC-MS: t_R = 2,20 min; [M+H]⁺: 190,20.

Ácido 5-(1,3-dioxan-2-ilo)-4-fluorotiofeno-2-carboxílico

[0101] A una solución de 2-(3-fluorotiofeno-2-ilo)-1,3-dioxano (500 mg) en THF (13 ml) se añadió a -78°C tBuLi 1,7 M en pentano (2.34ml). La mezcla se agitó a -40°C durante 1 h. La solución se añadió en nitrógeno a través de una jeringa en hielo seco recién triturado. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA y 2N ac. HCl para mantener el pH ácido. Las capas fueron separadas y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separa por filtración y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 352 mg de sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0,66 min; [M+H]⁺: no visible.

5-(1,3-Dioxano-2-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida

[0102] A una solución de ácido 5-(1,3-dioxano-2-ilo)-4-fluorotiofeno-2-carboxílico (100 mg) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (145 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron dimetilamina (1,1 ml, 2 M en THF) y DIPEA (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió TBTU (870 mg) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA y agua, las capas se separaron y el la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 5 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 5 a 20, velocidad de flujo: 10 ml/min) para proporcionar 77 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0,67 min; [M+H]⁺: 260,05.

4-fluoro-5-formilo-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida

[0103] A una solución de 5-(1,3-Dioxano-2-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida (75 mg) en THF (2 ml) se añadió a 0°C 1 N ac. HCl (0,78 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat ac. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El crudo (374 mg de un sólido incoloro) se usó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (A): t_R = 0,59 min; [M+H]⁺: 202,19.

Aldehído 4: Etilo 2-formiltiazol-4-carboxilato

2,2-Dietoxietanetioamida

[0104] A una solución de dietoxiacetonitrilo (10,8 ml) en EtOH (455ml) se añadió sulfuro de amonio (330 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El compuesto en bruto (11,01 g de un sólido beige) se usó sin purificación en la siguiente etapa. LC-MS (B): t_R = 0,53 min; [M+H]⁺: no visible.

Etilo 2-(dietoximetilo)tiazol-4-carboxilato

[0105] A una solución de 2,2-diethoxietanetioamida (9 g) en EtOH (90 ml) se añadieron tamiz molecular 3A (22 g) y bromopiruvato de etilo (6,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con EA. El tamiz molecular se filtró y se lavó con EA. La capa org. se lavó con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El compuesto bruto (14,3 g de un aceite marrón) se usó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (B): t_R = 0,82 min; [M+H]⁺: 260,12.

Etilo 2-formiltiazol-4-carboxilato

[0106] A una solución de acetato de 2-(dietoximetilo)tiazol-4-carboxilato de metilo (1 g) en acetona (70 ml) se añadió 1 M ac. HCl (9.2 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 h. La mezcla se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con EA y solución NaHCO₃ sat. ac. Las capas fueron separadas, la capa ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El compuesto bruto (715 mg de un sólido amarillo) se usó sin purificación en la siguiente etapa. LC-MS (A): t_R = 0,63 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 5: 3-Fluoro-5-metilpicolinaldehído

[0107] Este aldehído se ha preparado a partir de (3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (2.step). LC-MS (A): $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+$: 140,06.

Aldehído 6: 4-Ciclopropilo-2-fluorobenzaldehído

5

Metilo 4-bromo-2-fluorobenzoato

[0108] Una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (15 ml) en MeOH (200 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con DCM y NaHCO_3 sat. ac. Las capas fueron separadas, la capa ac. se extrajo con DCM, las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El crudo (25 g de un sólido blanco) se usó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (A): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: no visible.

15

Metilo 4-ciclopropilo-2-fluorobenzoato

[0109] A una solución de metilo 4-bromo-2-fluorobenzoato (25 g) en THF (500 ml) se añadió potasio ciclopropiltrifluoroborato (15,9 g), carbonato de cesio (105 g) y agua (50 ml). La solución se desgasificó bajo argón y finalmente se añadió aducto de diclorometano (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) dicloropaladio (II) (8,8 g). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y TBME, las capas se separaron. La capa ac. se extrajo con TBME y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC para proporcionar 19,2 g de aceite amarillo (Büchi Sepacore, cartucho de 350 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 100 ml/min: 1 a 20, la tasa de flujo). LC-MS (A): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 195,45.

25

4-Ciclopropilo-2-fluorobenzaldehído

[0110] Este aldehído se ha preparado a partir de metilo 4-ciclopropilo-2-fluorobenzoato de acuerdo con el procedimiento de reducción/oxidación descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: no visible.

30

Aldehído 7: 3-Fluorotiofeno-2-carbaldehído

[0111] Este aldehído se ha preparado a partir de ácido 3-fluoro-2-tiofenocarboxílico de acuerdo a los procedimientos de reducción/oxidación descritos para el aldehído 1. LC-MS (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: no visible.

35

Aldehído 8: 2-Etilo-4-metiltiazol-5-carbaldehído

[0112] Este aldehído se ha preparado a partir de (2-etilo-4-metiltiazol-5-ilo)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (2.step). LC-MS (A): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 156,11.

40

Aldehído 9: 2-metiltiazol-5-carbaldehído

[0113] Este aldehído se ha preparado a partir de (2-metiltiazol-5-ilo)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (2.step). LC-MS (A): $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 128,34.

45

Aldehído 10: 2,5-Difluoro-4-metilbenzaldehído

[0114] A una solución de 1-bromo-2,5-difluoro-4-metilbenceno (500 mg) en THF (3 ml) se añadió a -78°C nBuLi 1,6 M en hexanos (1.ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadió DMF (0,205 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con NH_4Cl sat. ac. y TBME, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con TBME. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 0 a 3, caudal: 20 ml/min) para proporcionar 50 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: no visible.

55

Aldehído 11: 5-Fluoro-3-metilpicolinaldehído

[0115] Este aldehído se ha preparado a partir de (5-fluoro-3-metilpiridina-2-ilo)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (2.step). LC-MS (A): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 140,37.

60

Aldehído 12: 4-metilo-2-(trifluorometilo)tiazol-5-carbaldehído

[0116] Este aldehído se ha preparado a partir de (4-metilo-2-(trifluorometilo)tiazol-5-ilo)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (2.step). LC-MS (A): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: no visible.

65

Aldehído 13: 2-Isopropilo-4-metiltiazol-5-carbaldehído

Metilo 2-isopropilo-4-metiltiazol-5-carboxilato

5 **[0117]** A una solución de ácido 2-isopropilo-4-metiltiazol-5-carboxílico (500 mg) en MeOH (10 ml) se añadió (trimetilsililo) diazometano 2M en éter dietílico (4,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se evaporó al vacío. El compuesto bruto (393 mg de un aceite amarillo) se usó sin purificación en la siguiente etapa. LC-MS (A): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+$: 200,21.

2-Isopropilo-4-metiltiazol-5-carbaldehído

10 **[0118]** Este aldehído se ha preparado a partir de metilo 2-isopropilo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento de reducción/oxidación descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 170,23.

Aldehído 14: 1-Etilo-3-(2-formiltiazol-4-ilo) urea*Etilo 4-(3-etilureido)tiazol-2-carboxilato*

20 **[0119]** A una solución de etilo 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato (1 g) en DMF (28 ml) se añadieron isocianato de etilo (1,24 g) y DIPEA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con agua y DCM, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con DCM. las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$, se separó por filtración y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 25 g, disolvente A: DCM, disolvente B: MeOH, gradiente en% B: 0 a 5, caudal: 35 ml/min) para proporcionar 1,4 g de un sólido amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 244,83.

1-Etilo-3-(4-formiltiazol-2-ilo) urea

30 **[0120]** A una solución de acetato de 4-(3-etilureido)tiazol-2-carboxilato (1,4 g) en THF (800 ml) se añadió LAH (368 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h 30. Se añadió agua, seguido de 20% de NaOH ac. y finalmente agua. La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se filtró sobre celite. La solución se evaporó al vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 2 a 15, velocidad de flujo: 15 ml/min) para proporcionar 248 mg de un sólido amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 200,11.

Aldehído 15: 5-cloro-3-fluoropicolinaldehído*Metilo 5-cloro-3-fluoropicolinato*

40 **[0121]** Este compuesto ha sido a partir de ácido 5-cloro-3-fluoropicolínico preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 13 (1. Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 190,19.

(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol

45 **[0122]** A una solución de metilo 5-cloro-3-fluoropicolinato (1,05 g) en THF (25 ml) se añadió a 0°C borohidruro de litio 2M en THF (5,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ sat. ac. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: DCM, disolvente B: MeOH, gradiente en% B: 0 a 5, caudal: 30 ml/min) para proporcionar 2,70 g de un sólido amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 161,95.

5-Cloro-3-fluoropicolinaldehído

50 **[0123]** Este aldehído se ha preparado a partir de (5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para aldehído 1 (2.etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Aldehído 16: Metilo 5-formiltiofeno-3-carboxilato*Metilo 5-(1,3-dioxolan-2-ilo)tiofeno-3-carboxilato*

60 **[0124]** A una solución de 2-(4-bromotien-2-ilo)-1,3-dioxolano (5 g) en éter dietílico (200 ml) se añadió a -78°C nBuLi 1,6 M en hexanos (16 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadió cloroformiato de metilo (16,6 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con NH_4Cl sat. ac. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: de 0 a 5, velocidad de flujo: 30 ml/min) para proporcionar 2,89 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 214,85.

Metilo 5-formiltiofeno-3-carboxilato

[0125] A una solución de metilo 5-(1,3-dioxolan-2-ilo)tiofeno-3-carboxilato (1 g) en THF (20 ml) se añadió a 0°C 1 N ac. HCl (12,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se diluyó con 1N NaOH ac. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El crudo (732 mg de un sólido incoloro) se usó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (A): t_R = 0,66 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 17: 2-(dimetilamino)tiazol-5-carbaldehído

[0126] A una solución de 2-bromotiazol-5-carbaldehído (2 g) en DMF (20 ml) se añadió a 2 μM Me₂NH en THF (6,8 ml) y K₂CO₃ (4,3 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de la filtración, la mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. ac. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 10, caudal: 20 ml/min) para producir 1,42 g de un sólido amarillento. LC-MS (A): t_R = 0,54 min; [M+H]⁺: 157,22.

Aldehído 18: 2-Fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-ilo)benzaldehído*Metilo 4-(dimetoximetilo)-3-fluorobenzoato*

[0127] Una solución de metilo 3-fluoro-4-formilbenzoato (1,0 g), ortoformiato de trimetilo (4,0 ml) y PTSA (9 mg) en MeOH (10 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con solución NaCl sat. ac. La capa org. se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó a vacío. El crudo (1,26 g de un aceite amarillento) se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0,82min; [M+H]⁺: no visible.

2-(4-(Dimetoximetilo)-3-fluorofenilo) propan-2-ol

[0128] A una solución de 4-(dimetoximetilo)-3-fluorobenzoato (400 mg) se añadió a -78°C bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O (730 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con sal de rochelle, EA y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en vacío. El crudo se purificó mediante CC (Büchi Sepacore, cartucho de 5 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 5 a 15, caudal: 10 ml/min) para proporcionar 330 mg de un aceite amarillento. LC-MS (A): t_R = 0.71min; [M+H]⁺: no visible.

2-Fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-ilo)benzaldehído

[0129] A una solución de 2-(4-(dimetoximetilo)-3-fluorofenilo) propan-2-ol (330 mg) en THF (15 ml) se añadió a 0°C 2N ac. HCl (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se disolvió en DCM. La solución se lavó con NaCl sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El crudo (250 mg de un aceite amarillo) se usó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (A) t_R = 0,66min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 19: 2-Fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo)benzaldehído*1-(Dimetoximetilo)-2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo) benceno*

[0130] A una solución de 2-(4-(dimetoximetilo)-3-fluorofenilo) propan-2-ol (330 mg) en THF (10 ml) se añadió a 0°C NaH (76 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Yodometano (0,185 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. ac. y EA. Las capas fueron separadas y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 10 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 12, velocidad de flujo: 15 ml/min) para proporcionar 254 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0,85min; [M+H]⁺: no visible.

2-Fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo)benzaldehído

[0131] Este compuesto se ha preparado a partir de 1-(dimetoximetilo)-2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo)benceno de acuerdo con con el procedimiento descrito para el aldehído 18 (3. etapa). LC-MS (A): t_R = 0,80min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 20: 2-Fluoro-4-(metoximetilo)benzaldehído*(4-(Dimetoximetilo)-3-fluorofenilo)metanol*

[0132] Este compuesto se ha preparado a partir de 2-(4-(dimetoximetilo)-3-fluorofenilo) propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (1. paso). LC-MS (A): $t_R = 0,62\text{min}$; $[M+H]^+$: no visible.

1-(Dimetoximetilo)-2-fluoro-4-(metoximetilo) benceno

5 [0133] Este compuesto se ha preparado a partir de metanol (4-(dimetoximetilo)-3-fluorofenilo) según el procedimiento descrito para el aldehído 19 (1. etapa) utilizando DMF en lugar de THF como disolvente. LC-MS (A): $t_R = 0,78\text{min}$; $[M+H]^+$: no visible.

10 2-Fluoro-4-(metoximetilo)benzaldehído

[0134] Este compuesto se ha preparado a partir de 1-(dimetoximetilo)-2-fluoro-4-(metoximetilo)benceno de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 18 (3. paso). LC-MS (A): $t_R = 0,71\text{ min}$; $[M+H]^+$: no visible

15 **Aldehído 21: 2-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzaldehído**

[0135] Una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (200 mg), K_2CO_3 (592 mg) y 1-bromo-2-metoxietano en DMF (5 ml) se agitó a $60^\circ C$ durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó a temperatura ambiente con DCM y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El aceite marrón crudo (330 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación LC-MS (A): $t_R = 0,72\text{min}$; $[M+H]^+$: 199,15.

Síntesis de aminas de la Estructura 4

25 **Amina 1: 2-(6,8-Dihidro-5H-imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-2-ilo)etanamina**

(E)-2-(2-Nitrovinilo)-6,8-dihidro-5H-imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina

30 [0136] Una solución de 6,8-dihidro-5H-imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-2-carbaldehído (2,5 g) y acetato de amonio (760 mg) en nitrometano (22 ml) se agitó a $100^\circ C$ durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con NaCl sat. ac. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. las capas org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El crudo se usó en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS (A): $t_R = 0,49\text{ min}$; $[M+H]^+$: 196,25.

35 2-(6,8-dihidro-5H-imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-2-ilo)etanamina

[0137] Se añadió TMSCl (15,1ml) a temperatura ambiente a la solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 30 ml). Después de 30 minutos, se añadió una solución de (E)-2-(2-nitrovinilo)-6,8-dihidro-5H-imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina (2,92 g) en THF (115 ml). se añadió a temperatura ambiente gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (15 ml) a $0^\circ C$ y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: DCM, disolvente B: amoníaco 7 N en MeOH, gradiente en% B: 0 a 10, velocidad de flujo: 30 ml/min) para proporcionar 1,35 g de un aceite naranja. LC-MS: (A) $t_R = 0,14\text{ min}$; $[M+H]^+$: 168,01.

45 **Amina 2: Terc-butilo 2-(2-aminoetilo)-5,6-dihidroimidazo [1,2-a] pirazina-7(8H)-carboxilato**

7-Terc-butilo 2-etilo 5,6-dihidroimidazo [1,2-a]pirazina-2,7(8H)-dicarboxilato

50 [0138] Una solución de etilo 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina diclorhidrato-2-carboxilato (1 g), dicarbonato de di-terc-butilo (1,63 g) y DIPEA (1,92ml) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua y con solución NaCl sat. ac. La capa org. se secó sobre $MgSO_4$, se separó por filtración y se evaporó a vacío. El crudo se usó en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS (A): $t_R = 0,65\text{ min}$; $[M+H]^+$: 296,39.

55 Terc-butilo 2-(hidroximetilo)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

[0139] Este compuesto se ha preparado a partir de 7-terc-butilo 2-etilo 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-2,7(8H)-dicarboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (1.etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,47\text{ min}$; $[M+H]^+$: 254,32.

60 Terc-butilo 2-formilo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

[0140] Este compuesto se ha preparado a partir de 2-(hidroximetilo)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (2. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,59\text{ min}$; $[M+H]^+$: 252,31.

65

Terc-butilo 2-(2-aminoetilo)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

[0141] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-formilo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H) carboxilato de acuerdo con los procedimientos descritos para la amina 1. LC- EM (A): $t_R = 0,41$ min; $[M+H]^+$: 267,11.

Síntesis de ácidos de la Estructura 2**Ácido 1: Ácido 2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acético***2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina*

[0142] A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-piridinol (5 g) en DCM (100 ml) se añadieron a 0°C DIPEA (5 ml) y éter metilo clorometilo (1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se lavó con 1M ac. KHSO₄. Las capas fueron separadas, la fase ac. se lavó con DCM y la capa org. combinada se lavó con solución NaCl sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 0 a 2, caudal: 15 ml/min) para proporcionar 5,52 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 299,99.

4-(6-Cloro-5-(metoximetoxi)piridina-2-ilo)morfolina

[0143] A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (5,95 g) en DMSO (100 ml) se añadieron morfolina (8,57ml), yoduro de cobre (3,71 g), L-prolina (4,04 g) y carbonato de potasio (6,19 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaCl sat. ac. y EA. Las capas fueron separadas, la fase ac. se lavó con EA y la combinación capa org. se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 2 a 5, caudal: 30 ml/min) para proporcionar 4,14 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 258,90.

Dihidrocloruro de 2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ol

[0144] A una solución de 4-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridina-2-ilo)morfolina (1080mg) en EA (18 ml) y MeOH (6 ml) se añadió una solución de 4 M HCl en dioxano (2,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó a vacío y el producto bruto (1,3 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación LC-MS (A): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 215,15.

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetato

[0145] A una solución de 2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ol diclorhidrato (1,3 g) en DMF (15 ml) se añadió en porciones NaH (493 mg) a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (0,94 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y solución sat. ac. NH₄Cl. Las capas fueron separadas y la fase org. se lavó con NaCl sat. ac. las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 5, caudal: 15 ml/min) para proporcionar 1,43 g de un sólido amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 328,97.

Ácido 2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acético

[0146] A una solución de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetato (1,43 g) en DCM (25 ml) se añadió TFA (5,4 ml) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío. El producto bruto se lavó con Et₂O. El producto bruto (978mg de un sólido de color blanco) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 273,04.

Ácido 2: Ácido 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético*Terc-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato*

[0147] Este éster se ha preparado a partir de 2-cloro-6-yodo-3-piridinol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (4. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 369,66.

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetato

[0148] A una solución de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato (7,07 g) en DMF (150 ml) se añadieron metansulfonamida (1,80 g), yoduro de cobre (550 mg), (trans)-*N,N'*-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina (0,90ml) y carbonato de potasio (5,3 g). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1h45. La mezcla de reacción se diluyó con EA y solución sat. ac. de NH₄Cl. Las capas fueron separadas, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El

producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 100 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 2 a 25, caudal: 40 ml/min) para proporcionar 3,01 g de un sólido blanco. LC-MS (A): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+$: 337,04.

5 **Ácido 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético**

[0149] Este ácido se ha preparado a partir de *tert*-butilo 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+$: 281,06.

10 **Ácido 3: Ácido 2-((2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)acético**

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)acetato

15 **[0150]** Este éster se ha preparado a partir de 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (4. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+$: 312,15.

Ácido 2-((2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

20 **[0151]** Este ácido se ha preparado a partir de *tert*-butilo 2-((2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 256,01.

Ácido 4: Ácido 2-((2-cloro-6-cianopiridina-3-ilo)oxi)acético

Ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinico

25 **[0152]** A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (5,85 g) en tolueno (80 ml) en nitrógeno se añadió a -78°C nBuLi 1,6 M en hexanos (16 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en CO_2 (sólido). Después de la adición, se añadió 1M NaOH ac. (30 ml) y el ac. se extrajo con Et_2O . Las capas se separaron, la fase ac. se acidificó a 0°C con 2N ac. HCl hasta pH 1 y se lavó con DCM. La capa org. se secó sobre MgSO_4 , se separó por filtración y se evaporó a vacío. El crudo (3,73 g de un sólido beige) se usó en el siguiente paso sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 217,98.

6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinamida

35 **[0153]** A una solución de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinico (3,6 g) en THF (80 ml) se añadieron a 0°C trietilamina (6 ml) y cloroformiato de metilo (3 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio al 25% en agua (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. Las capas fueron separadas, la fase org. se lavó con NaCl sat. ac., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evapora a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: DCM, disolvente B: MeOH, gradiente en% B: 1 a 3, velocidad de flujo: 35 ml/min) para dar 2,4 g de un sólido blanco. LC-MS (A): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 217,03.

6-cloro-5-(metoximetoxi) picolinonitrilo

45 **[0154]** A una solución de 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinamida (2,4 g) en DCM (100 ml) se añadió reactivo de Burgess (6 g). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y solución sat. ac. de NaHCO_3 . Las capas fueron separadas, la fase org. se lavó con agua y se sentó NaCl ac., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 20, velocidad de flujo: 30 ml/min) para proporcionar 1,72 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,76$ m en; $[M+H]^+$: no visible.

6-cloro-5-hidroxipicolinonitrile clorhidrato

55 **[0155]** Este alcohol se ha preparado a partir de 6-cloro-5-(metoximetoxi) picolinonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (3. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-cianopiridina-3-ilo)oxi)acetato etilo

60 **[0156]** Este éster se ha preparado a partir de clorhidrato de 6-cloro-5-hidroxipicolinonitrile de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (4. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 2-((2-cloro-6-cianopiridina-3-ilo)oxi)acético

65 **[0157]** Este ácido se ha preparado a partir de *tert*-butilo 2-((2-cloro-6-cianopiridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 5: Ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamilo)piridina-3-ilo)oxi)acético*6-cloro-5-(metoximetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida*

- 5 **[0158]** A una solución de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico (213 mg) en DMF (5 ml) se añadieron TBTU (330 mg), dimetilamina 2M en THF (0,46 ml) y DIPEA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se sentó NH₄Cl ac. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA, las capas org. combinadas se lavaron con solución sat. ac. NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 5 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 35, velocidad de flujo: 10 ml/min) para proporcionar 220 mg de un sólido amarillo. LC-MS (A): t_R = 0,64 min; [M+H]⁺: 245,08.

6-cloro-5-hidroxi-N,N-dimetilpicolina clorhidrato

- 15 **[0159]** Este alcohol se ha preparado a partir de 6-cloro-5-(metoximetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (3. etapa). LC-MS (A): t_R = 0,50 min; [M+H]⁺: 201,10.

Terc-butilo 2-(((dimetilcarbamilo)piridina-3-ilo)oxi-6-2-cloro)acetato

- 20 **[0160]** Este éster se ha preparado a partir de 6-cloro-5-hidroxi-clorhidrato de N,N-dimetilpicolinamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (4. etapa). LC-MS (A): t_R = 0,80 min; [M+H]⁺: 315,09.

Ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

- 25 **[0161]** Este ácido se ha preparado a partir de terc-butilo 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamilo)piridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. Etapa). LC-MS (A): t_R = 0,51 min; [M+H]⁺: 258,96.

Ácido 6: Ácido 2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acético*3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo*

- 30 **[0162]** A una solución de 3-cloro-4-metoxibenzonitrilo (4,25 g) en DCM (85 ml) se añadió a -78°C gota a gota 1M BBr₃ en DCM (50,7ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min y a ta durante una noche. La mezcla se agitó entonces a 40°C durante 4.5d y BBr₃ sol. adicional (26 ml) se añadió en el primer, segundo y tercer día, respectivamente. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua, el precipitado sólido se separa por filtración. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con DCM y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: de 0 a 40, velocidad de flujo: 30 ml/min) para proporcionar 3,17 g de un aceite marrón. LC-MS (A): t_R = 0,68 min; [M+H]⁺: no visible.

Ácido 2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acético

- 35 **[0163]** A una solución de metilo 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (500 mg) en THF (10 ml) se añadió NaH en porciones (156 mg) a 0°C. Después de 30 min bromoacetato de metilo (0,45 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se sentó NH₄Cl ac. Las capas se separaron y la fase org. se lavó con solución NaCl sat. ac. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC para proporcionar 1683mg de un sólido amarillo (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 17 ml/min: 1 a 8, la tasa de flujo). LC-MS (A): t_R = 0,79 min; [M+H]⁺: no visible.

Ácido 2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acético

- 40 **[0164]** A una solución de 2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetato (680 mg) en MeOH (25 ml) se añadió 1 M ac. NaOH (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. El MeOH se evaporó al vacío y se añadió DCM (20 ml). 1M ac. HCl (10 ml) se añadió a 0°C. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto (432 mg de un solis blanco) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0,67 min; [M+H]⁺: no visible.

Ácido 7: Ácido 2-(2-cloro-4-(trifluorometilo)fenoxi)acético

- 45 **[0165]** Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-(trifluorometilo)fenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 6 (etapa 2-3). LC-MS (A): t_R = 0,74 min; [M+H]⁺: no visible.

Ácido 8: Ácido 2-((2-cloro-6-(metilcarbamilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

- 50 **[0166]** Este compuesto se preparó a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con los

procedimientos descritos para el ácido 5 utilizando metilamina en lugar de dimetilamina para el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+$: 318,19.

Ácido 9: Ácido 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

2-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridina-2-ilo) oxazol

[0167] A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (1 g) en DMF (10 ml) se añadieron 2-(tri-N-butils-tannilo)oxazol (2,4 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg). La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. El disolvente se evaporó a vacío y el crudo restante se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 20, velocidad de flujo: 20 ml/min) para permitirse 420 mg de un sólido blanco. LC-MS (A): $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 240,96.

Ácido 2-((2-cloro-6-(oxazol -2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0168] Este ácido se ha preparado a partir de 2-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridina-2-ilo)oxazol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (3 a 5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 255,14.

Ácido 10: Ácido 2-((2-cloro-6-(ciclopropilo(metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

6-cloro-N-ciclopropilo-5-(metoximetoxi)-N-metilpicolinamida

[0169] Este compuesto se ha preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico según los procedimientos descritos para el ácido 5 (1. etapa A 4. etapa) utilizando N-metilciclopropanamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 285,15.

Ácido 11: Ácido 2-((2-cloro-6-(Nmetilmetilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0170] Este compuesto se ha preparado a partir de *tert*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (2. etapa a 3. etapa) usando N-metilmetanosulfonamida en lugar de metanosulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 295,06.

Ácido 12: Ácido 2-((2-cloro-6-(Nmetilmetilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético

Terc-butilo 2-(((metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi-6-2-etilo)acetato

[0171] A una solución de *tert*-butilo 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetato (192 mg) en dioxano (8 ml) se añadió a ta dietilzinc 1 M en hexanos (0.855ml), (1,1'-bis(difenilo-fosfino)ferroceno) dicloropaladio (II) diclorometano (15 mg) y la mezcla se agitó a 85°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por LC preparativa MS para proporcionar 180 mg de un sólido blanco. LC-MS (A): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 331,26.

Ácido 2-((2-cloro-6-(Nmetilmetilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0172] Este ácido se ha preparado a partir de *tert*-butilo 2-((2-etilo-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (5. Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+$: 275,01.

Ácido 13: 2 Ácido 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0173] Este compuesto se ha preparado a partir de *tert*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi) usando isotiazolidina acetato de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (2. etapa a 3. etapa) usando isotiazolidina 1,1-dióxido en lugar de metanosulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+$: 307,01.

Ácido 14: Ácido 2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0174] Este compuesto se ha preparado a partir de *tert*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (2. etapa a 3. etapa) utilizando 1 metilpiperazina en lugar de metanosulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 286,11.

Ácido 15: Ácido 2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0175] Este compuesto se ha preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 5 usando ciclopropilamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+$: 271,16.

Ácido 16: Ácido 2-((2-cloro-6-(etilo(metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

5 [0176] Este compuesto se ha preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 5 usando etilmetilamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 273,13.

Ácido 17: Ácido 2-((2-cloro-6-(isopropilo (metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

10 [0177] Este compuesto se ha preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico según los procedimientos descritos para el ácido 5 utilizando isopropilmetilamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 287,14.

Ácido 18: Ácido 2-((-ciclopropilpiridina-3-ilo 2-cloro-6)oxi)acético

15 *Terc-butilo 2-((-6-ciclopropilpiridina-3-ilo 2-cloro)oxi)acetato*

20 [0178] Una solución de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato* (250 mg), ácido ciclopropilborónico (116 mg), paladio (II)acetato etilo (23 mg), triciclohexilfosfina (57 mg) y $K_2PO_4 \cdot H_2O$ (234 mg) en tolueno (7 ml) se agitó en un tubo sellado a 90°C durante 48 h. La mezcla se filtró sobre celite, el sólido se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 10 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: de 0 a 3, velocidad de flujo: 10 ml/min) para proporcionar 94 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 284,16.

25 *Ácido 2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi)acético*

[0179] Este ácido se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi)acetato* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 228,14.

Ácido 19: Ácido 2-((2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)-oxi)acético

30 [0180] Este ácido se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (2 y 3. etapa) usando 2 metilo-1,2,5-tiadiazolidina 1,1-dióxido en lugar de metilsulfonamida en el acoplamiento Ulmann. LC-MS (A): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 321,84.

35

Ácido 20: Ácido 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acético

40 [0181] Este compuesto se ha preparado a partir de ácido 13 de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 12 (1. Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 301,26.

45

Ácido 21: Ácido 2-((6-(N,N-dimetilsulfamoilo)amino)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acético

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-((N,N-dimetilsulfamoilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acetato

45 [0182] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato* de acuerdo con procedimientos descritos para el ácido 2 (2. etapa) usando *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de metanosulfonamida LC-MS (A): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 366,23.

50

Terc-butilo 2-((6-((N,N-dimetilsulfamoilo)amino)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acetato

50 [0183] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-((N,N-dimetilsulfamoilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acetato* según los procedimientos descritos para el ácido 12 (1.paso). LC-MS (A): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 360,04.

55 *Ácido 2-((6-((N,N-dimetilsulfamoilo)amino)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acético*

55 [0184] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((6-((N,N-dimetilsulfamoilo)amino)-2-ilo etilpiridina-3-ilo)oxi)acetato* de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (5. paso). LC-MS (A): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 304,10.

60

Ácido 22: Ácido 2-((6-(Ciclopropilcarbamoilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acético

Terc-butilo 2-((6-(ciclopropilcarbamoilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acetato

65 [0185] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acetato* (véase la síntesis del ácido 15) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 12 (1.

Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 320,12.

Ácido 2-((6-(Ciclopropilcarbamoilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acético

5 **[0186]** Este compuesto se ha preparado a partir de terc-butilo 2-((6-(ciclopropilcarbamoilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5.Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 265,14.

Ácido 23: Ácido 2-((2-metoxi-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético

10 *6-yodo-2-metoxi-3-(metoximetoxi)piridina*

15 **[0187]** Una solución de 2-cloro-6-yodo-3-piridina (metoximetoxi) (400 mg) y metóxido de sodio (97 mg) en DMSO (12 ml) se agitó a 90°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. ac. NH_4Cl y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con solución $NaCl$ sat. ac., se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 10 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 2 a 12, velocidad de flujo: 15 ml/min) para proporcionar 323 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 295,93.

20 *6-yodo-2-metoxipiridina-3-ol*

[0188] Este compuesto se ha preparado a partir de 6-yodo-2-metoxi-3-(metoximetoxi)piridina de acuerdo con procedimientos descritos para el ácido 1 (2.etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 251,97.

25 *Ácido 2-((2-metoxi-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético*

[0189] Este compuesto se ha preparado a partir de 6-yodo-2-metoxipiridina-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (pasos 1-3). LC-MS (A): $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 277,04.

30 **Ácido 24: Ácido -((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi)acético**

[0190] Este compuesto se ha preparado a partir de 2-etilo-3-hidroxi-6-metilpiridina según los procedimientos descritos para el ácido 1 (pasos 4-5). LC-MS (A): $t_R = 0,36$ min; $[M+H]^+$: 196,13.

35 **Ácido 25: 2-((4-etilo-2-(metilsulfonamida)pirimidina-5-ilo)oxi)ácido acético**

2-Cloro-4-etilo-5-metoxipirimidina

40 **[0191]** A una solución de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (4 g) y hierro (III) acetilacetato (790 mg) en THF (40 ml) se añadió gota a gota a 0° etilmagnesio 2M cloruro en Et_2O (13 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche.. La mezcla de reacción se diluyó con TBME, agua y ac. 1N HCl . Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con TBME y las capas org. combinadas se lavaron con solución sat. ac. $NaHCO_3$, agua y $NaCl$ sat. ac., se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron sobre filtro Whatman y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 50 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 8, velocidad de flujo: 30 ml/min) para dar 2,8 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 173,02.

2-Cloro-4-etilpirimidina-5-ol

50 **[0192]** Este compuesto se ha preparado a partir de 2-cloro-4-etilo-5-metoxipirimidina de acuerdo con procedimientos descritos para el ácido 6 (1. Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 159,06.

Terc-butilo 2-((4-etilpirimidina-5-IL-2-cloro)oxi)acetato

55 **[0193]** Este compuesto se ha preparado a partir de 2-cloro-4-etilpirimidina-5-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (4.etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 273,11.

Terc-butilo 2-(((metiltio)pirimidina-5-ilo)oxi-2-4-etilo)acetato

60 **[0194]** Una solución de *terc-butilo 2-((2-cloro-4-etilpirimidina-5-ilo)oxi)acetato* (391 mg) y tiometóxido de sodio (160 mg) en THF (10 ml) se agitó a 60°C durante 24h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. ac. NH_4Cl y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con solución $NaCl$ sat. ac., se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 5 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 2 a 20, velocidad de flujo: 10 ml/min) para proporcionar 273 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+$: 285,10.

65 *Terc-butilo 2-((4-etilo-2-(metilsulfonilo)pirimidina-5-ilo)oxi)acetato*

5 [0195] Una solución de *terc*-butilo 2-(oxi (4-etilo-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-ilo))acetato (270 mg) y ácido peracético (39% en ácido acético) (0,5 ml) en DCM (20 ml) se agitó a ta durante 4 h. Ácido peracético sol. adicional. (0,5 ml) se añadió después de la primera y tercera hora, respectivamente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. ac. NaHCO₃ y DCM. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con DCM y las capas org. combinadas se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto bruto sólido incoloro (261 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0,81 min; [M+H]⁺: 317,06.

Terc-butilo 2-(((metilsulfonamida)pirimidina-5-ilo)oxi-2-4-etilo)acetato

10 [0196] Una solución de *terc*-butilo 2-(oxi (4-etilo-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-ilo))acetato (300 mg) y la sal de potasio de metanosulfonamida (380 mg) en DMSO (15 ml) se agitó en un microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. ac. NaHCO₃ y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 10 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 0 a 30, velocidad de flujo: 10 ml/min) para proporcionar 58 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0,80 min; [M+H]⁺: 332,06.

Ácido 2-((4-etilo-2-(metilsulfonamida)pirimidina-5-ilo)oxi)acético

20 [0197] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((4-etilo-2-(metilsulfonamida)pirimidina-5-ilo)oxi)acetato de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (5.Etapa). LC-MS (A): t_R = 0,51 min; [M+H]⁺: 276,06.

Ácido 26: Ácido 2-((2-cloro-4-etilpirimidina-5-ilo)oxi)acético

25 [0198] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((2-cloro-4-etilpirimidina-5-ilo)oxi)acetato (para la síntesis véase ácido 25) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (5.etapa). LC-MS (A): t_R = 0,59 min; [M+H]⁺: 217,04.

30 **Ácido 27: Ácido 2-((6-ciclopropilo-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)acético**

[0199] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi)acetato (para la síntesis, véase el ácido 18) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 12 (pasos 1 -2). LC-MS (A): t_R = 0,44 min; [M+H]⁺: 222,17.

35 **Ácido 28: Ácido 2-(2-cloro-4-(morfolinometilo)fenoxi)acético**

Terc-butilo 2-(2-cloro-4-formilfenoxi)acetato

40 [0200] A una solución de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (12.84g) en MeCN se añadió NaI (1,23 g) y K₂CO₃ (12.47g). La mezcla se agitó a 80°C durante 45 min. Se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (8 g) gota a gota y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó a temperatura ambiente con agua y DCM. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS (A): t_R = 0,91 min; [M+H]⁺: no visible.

Terc-butilo 2-(2-cloro-4-(morfolinometilo)fenoxi)acetato

50 [0201] A una solución de *terc*-butilo 2-(4-formilfenoxi-2-cloro)acetato (4,5 g) y morfolina (2,5 ml) en MeCN (45 ml) se añadió a 0°C triacetoxiborohidrido sódico (7,4 g) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con HCl ac. 1 N NaOH y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con DCM y las capas org. combinadas se lavaron con solución NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó mediante FC (A: EA, disolvente B: heptano, la relación de A: B = 50:50) para proporcionar 5,3 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0,46 min; [M+H]⁺: 342,16.

55 *Ácido 2-(2-cloro-4-(morfolinometilo)fenoxi)acético*

[0202] Este ácido se preparó a partir de *terc*-butilo 2-(2-cloro-4-(morfolinometilo)fenoxi)acetato metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5.etapa). LC-MS (A): t_R = 0,44 min; [M+H]⁺: 286,15.

60 **Ácido 29: Ácido 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acético**

[0203] Este compuesto se ha preparado a partir de 4-bromo-clorofenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (pasos 1-5). LC-MS (A): t_R = 0,63 min; [M+H]⁺: 272,02

65 **Ácido 30: Ácido 2-(2-etilo-4-fluorofenoxi)acético**

[0204] Este compuesto se ha preparado a partir de 2-etilo-4-fluorofenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (pasos 4-5). LC-MS (A): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 31: Ácido 2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)oxi)acético

[0205] Este compuesto se ha preparado a partir de 2-cloro-5-fluoropiridina-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para ácido 1 (pasos 4-5). LC-MS (A): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 262,10.

Ácido 32: Ácido 2-((2-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

2-(Trifluorometilo)piridina-3-ol

[0206] A una solución de 1,6 M de nBuLi en hexano (0,94 ml) en THF (2,7 ml) se añadió a -78°C 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,28 ml) seguido de 2-trifluorometilpiridina (0,14 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 17 h. Se añadió borato de trimetilo (0,32 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 2 h. El ácido peracético se añadió (0,39 ml, solución 39% en AcOH) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 0°C bajo agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. ac. Na_2SO_3 y DCM. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó mediante FC (A: DCM, disolvente B: MeOH, gradiente en% B: 2) para proporcionar 114 mg de un aceite naranja. LC-MS (A): $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+$: 164,20.

Ácido 2-((3-IL-piridina)oxi 2-(trifluorometilo))acético

[0207] Este compuesto se preparó a partir de 2-(trifluorometilo)piridina-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (pasos 4-5). LC-MS (A): $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 221,98.

Ácido 33: Ácido 2-((-morfolinopiridina-3-ilo 2-fluoro-6)oxi)acético

2-fluoro-6-yodopiridina-3-ol

[0208] A una solución de 2-fluoro-3-hidroxipiridina (500 mg) en agua (22 ml) se añadieron K_2CO_3 (599mg) y yodo (660 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió una solución sat. ac. de tiosulfato de sodio, 2N ac. HCl y la mezcla se extrajo con EA. Las capas se separaron, la capa org. se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El crudo se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, g radient en% B: 10, velocidad de flujo: 15 ml/min) para proporcionar 220 mg de un sólido amarillo. GC-MS (A): $t_R = 2,13$ min; $[M+H]^+$: 239,90.

Ácido 2-((2-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acético

[0209] Este ácido se ha preparado a partir de 2-fluoro-6-yodopiridina-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (etapa 1-3) utilizando morfolina en lugar de metanosulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 257,16.

Ácido 34: Ácido 2-((6-(3,3-Difluoroazetidina-1-ilo)-3-IL-2-cloropiridin)oxi)acético

[0210] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato (para la síntesis, véase el ácido 2) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (paso 2-3) usando 3,3-difluoroazetidina en lugar de metanosulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+$: 307,01.

Ácido 35: Ácido 2-((2-cloropiridina-3-ilo)oxi)acético

[0211] Este compuesto se preparó a partir de 2-cloropiridina-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 6 (paso 2-3). LC-MS (A): $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 188,18.

Ácido 36: Ácido 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acético

2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridina-3-ol

[0212] Una solución de 2-cloro-5-fluoropiridina-3-ol (500 mg), K_2CO_3 (937mg) y yodo (886mg) en agua (17 ml) se agitó a ta durante una noche. Una solución de una solución sat. ac. de tiosulfato de sodio se añadió seguido de aq 2N. HCl y la mezcla se extrajo con EA. Las capas se separaron, la capa org. se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El producto en bruto (992mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Terc-butilo 2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato

[0213] Este éster se ha preparado a partir de 2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridina-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (4. paso). LC-MS (A): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 387,89.

Terc-butilo 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetato

[0214] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (2. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 347,06.

Ácido 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acético

[0215] Este ácido se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetato* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 291,06.

Ácido 37: Ácido 2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoilo)fenoxi)acético

3-cloro-4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida

[0216] Una solución de ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (1 g), DCC (1,4 g), HOBt (0,92 g) y dimetilamina (5,8 ml, 2 M en THF) en DMF (12 ml) se agitó a r durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. ac. NH_4Cl y EA. La mezcla de reacción se separó por filtración y se evaporó a vacío y el producto bruto se cristalizó a partir de EA para dar 0,82 g de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+$: 200,22.

Ácido 2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoilo)fenoxi)acético

[0217] Este ácido se ha preparado a partir de 3-cloro-4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (pasos 4-5). LC-MS (A): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 257,89

Ácido 38: Ácido 2-((2-ciclopropilo-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético

Terc-butilo 2-(((metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi-6-2-ciclopropilo)etilo

[0218] Una mezcla de *terc-butilo 2-(oxi (2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo))acetato* (para la síntesis, véase el ácido 2) (100 mg), ácido ciclopropilborónico (175 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (102 mg) y K_2CO_3 (62 mg) en dioxano (6 ml) se agitó a 120°C durante 3 días. La mezcla se separó por filtración y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) y por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 5 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 1 a 25, velocidad de flujo: 10 ml/min) para permitirse 50 mg de un sólido amarillento. LC-MS (A): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 343,10.

Ácido 2-((2-ciclopropilo-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0219] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-ciclopropilo-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetato* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 287,10.

Ácido 39: Ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0220] Este ácido se ha preparado de acuerdo con la síntesis descrita para el ácido 1 usando dimetilamina en lugar de morfolina en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 231,25.

Ácido 40: Ácido 2-((2-ciclopropilo-6-(ciclopropilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

3-(benciloxi)-2-cloro-6-yodopiridina

[0221] Una mezcla de 2-cloro-6-yodopiridina-3-ol (40,4 g), K_2CO_3 (33 g) y bromuro de bencilo (20 ml) en DMF (320 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó a temperatura ambiente con EA y NH_4Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con $NaCl$ ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto bruto se agitó con una mezcla de heptano/EA (95/5) a ta durante 10 min y se filtró fuera para proporcionar 43,2 g de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 345,79.

Ácido 5-(benciloxi)-6-cloropicolínico

[0222] Este compuesto se ha preparado a partir de 3-(benciloxi)-2-cloro-6-yodopiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (2. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 263,99.

5-(benciloxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida

[0223] Este compuesto se ha preparado a partir de ácido 5-(benciloxi)-6-cloropicolínico según los procedimientos descritos para el ácido 5 (1. Etapa) usando ciclopropilamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0.90\text{min}$; $[M+H]^+$: 302,99.

5

6-cloro-N-ciclopropilo-5-hidroxicolinamida

[0224] Una mezcla de 5-(benciloxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida (13.67g) y Pd/C (1,37 g) en MeOH (600 ml) se agitó bajo hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se separó por filtración y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se trituró (3x) con DCM/MeOH (99,5/0,5) para dar 7,5 g de sólido incoloro. (LC-MS (A): $t_R = 0,62\text{ min}$; $[M+H]^+$: 213,07.

10

N,6-Diciclopropilo-5-hidroxicolinamida

[0225] Este compuesto se ha preparado a partir de 6-cloro-N-ciclopropilo-5-hidroxicolinamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 38 (1. Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0.70\text{min}$; $[M+H]^+$: 219,13.

15

Ácido 2-((2-ciclopropilo-6-(ciclopropilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0226] Este compuesto se ha preparado a partir de N,6-diciclopropilo-5-hidroxicolinamida de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (etapa 4 y 5). LC-MS (A): $t_R = 0.70\text{min}$; $[M+H]^+$: 277,13.

20

Ácido 41: Ácido 2-((2-cloro-6-(metilo (2,2,2-trifluoroetilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acético

6-cloro-5-(metoximetoxi)-N-metilpiridina-2-amina

25

[0227] Una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (1 g) en metilamina al 40% en agua (35 ml) y cobre (106 mg) se agitó a 100°C durante 1h45. La mezcla de reacción se diluyó con EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evapora a vacío. El producto bruto se recristalizó en EA y unas pocas gotas de heptano para producir 400 mg de un sólido marrón. LC-MS (A): $t_R = 0.69\text{min}$; $[M+H]^+$: 203,20.

30

N-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridina-2-ilo)-2, 2, 2-trifluoro-N-metilacetamida

[0228] A una solución de 6-cloro-5-(metoximetoxi)-N-metilopiridina-2-amina (61 mg) en DCM (3 ml) se añadieron anhídrido trifluoroacético (63 μL) y DIPEA (103 μL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a ta durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM y 1N aq. HCl. Las capas se separaron, la fase org. se lavó con agua y se NaCl sat. ac.. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El crudo se purificó por CC (Flash Maestro, cartucho de 2 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: de 0 a 5, caudal: 6 ml/min) para proporcionar 76 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0.84\text{min}$; $[M+H]^+$: 299,03.

35

2-cloro-6-(metilo(2,2,2-trifluoroetilo)amino)piridina-3-ol

[0229] A una solución de N-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridina-2-ilo)-2,2,2-trifluoro-N-metilo acetamida (80 mg) en THF (1,5 ml) se añadió complejo de sulfuro de borano-metilo (2M en THF, 1,34 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se evaporó a vacío, el residuo se diluyó con EA y 1N. NaOH ac. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El alcohol en bruto (72 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.80\text{min}$; $[M+H]^+$: 240,98.

40

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-(metilo(2,2,2-trifluoroetilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acetato

[0230] Este éster se ha preparado a partir de 2-cloro-6-(metilo (2,2,2-trifluoroetilo)amino)piridina-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (4.etapa). LC-MS (A): $t_R = 0.99\text{ min}$; $[M+H]^+$: 354,91.

45

Ácido 2-((2-cloro-6-(metilo(2,2,2-trifluoroetilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0231] Este ácido se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-(oxi (2-cloro-6-(metilo(2,2,2-trifluoroetilo)amino)piridina-3-ilo))acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para ácido 1 (5.etapa). LC-MS (A): $t_R = 0.80\text{min}$; $[M+H]^+$: 299,08.

50

Ácido 42: Ácido 2-((2-cloro-6-((-metoxietilo) 2) (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acético

Terc-butilo 2-((2-cloro-6 -((-metoxietilo)(metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acetato

55

[0232] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato (véase

60

síntesis del ácido 2, 1. Etapa) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (2. etapa) utilizando 2-metoxi-N-metiletan-1-amina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0,94\text{min}$; $[M+H]^+$: 331,18.

Ácido 2-((2-cloro-6-((2-metoxietilo) (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0233] Este ácido se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-((2-metoxietilo) (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,70\text{min}$; $[M+H]^+$: 275,09.

Ácido 43: 2-((2-cloro-6-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo)oxi)ácido acético

Terc-butilo 2-(((metilsulfonilo)piridina-3-ilo)oxi-6-2-cloro)acetato

[0234] Una mezcla de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato (véase síntesis del ácido 2, 1. Etapa) (100 mg), metanosulfonato de sodio (33 mg) y CuI (155 mg) en DMSO (5 ml) se agitó a 100°C durante 30 min. La mezcla se diluyó a temperatura ambiente con EA y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con HCl NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El crudo se purificó por CC (disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 5 a 100) para proporcionar 70 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0,82\text{min}$; $[M+H]^+$: 322,05.

Ácido 2-((2-cloro-6-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0235] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,51\text{ min}$; $[M+H]^+$: 265,39.

Ácido 44: Ácido 2-((2-cloro-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

Metilo 3-((5-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridina-2-ilo)sulfonilo)propanoato

[0236] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato (véase síntesis del ácido 2) y sodio 3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfonato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 43 (1. Etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,86\text{min}$; $[M+H]^+$: 394,12.

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acetato

[0237] Una mezcla de metilo 3-((5-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridina-2-ilo)sulfonilo)propanoato de metilo (100 mg) y 0,5 M de metanolato de sodio en MeOH (0,5 ml) se agitó a ta durante 15 min. El disolvente se evaporó al vacío y el crudo se disolvió en THF (4 ml). Se añadió trihidrato de ChloraminT (116 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 15 min. Se añadió dimetiletamina en metanol (33% solución al, 0,46 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 19 h. La mezcla se diluyó a temperatura ambiente con EA y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 53 mg de un sólido amarillento. LC-MS (A): $t_R = 0,89\text{min}$; $[M+H]^+$: 351,07.

Ácido 2-((2-cloro-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acético

[0238] Este compuesto se ha preparado de *terc*-butilo 2-((2-cloro-6-(N,N-dimetilsulfamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (5. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,63\text{min}$; $[M+H]^+$: 295,04.

Ácido 45: Ácido 1-((2-cloro-6-((metiltio)peroxi)amino)piridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxílico

Terc-butilo 4-bromo-2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)butanoato

[0239] A una solución de 2-cloro-6-yodopiridina-3-ol (500 mg) en DMF (10 ml) se añadió a 0°C NaH (115 mg, 60% de dispersión en aceite mineral) y la mezcla de DMF se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió metilo 2,4-dibromobutanoate (0,400ml) y la mezcla se agitó a ta durante 6 h. La mezcla se diluyó con heptano y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con heptano. Las capas org. combinadas se lavaron con HCl NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío.

[0240] El producto crudo se purificó por CC para proporcionar 417 mg de un aceite incoloro (Büchi Sepacore, cartucho de 20 g, disolvente A: heptano, disolvente B: EA, gradiente en% B: 20 ml/min: 1 a 5, velocidad de flujo). LC-MS (A): $t_R = 1,02\text{min}$; $[M+H]^+$: 475,82.

Terc-butilo 1-((2-cloro-6-iodopiridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxilato

[0241] A una solución de *terc*-butilo 4-bromo-2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)butanoato (415 mg) en THF (10 ml)

se añadió a -20°C de potasio terc-butóxido (103 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con HCl NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto - 307 mg de un aceite amarillo - se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0.98min; [M+H]⁺: 396,02.

Terc-butilo 1-((2-cloro-6-((metiltio)peroxi)amino)piridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxilato

[0242] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 1-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxilato* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (2.etapa). LC-MS (A): t_R = 0,86min; [M+H]⁺: 363,11.

Ácido 1-((2-cloro-6-((metiltio)peroxi)amino)piridina-3-ilo)oxi) ácido ciclopropano-1-carboxílico

[0243] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 1-((2-cloro-6-((metiltio)peroxi)amino)piridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxilato* de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para ácido 1 (5.etapa). LC-MS (A): t_R = 0.63min; [M+H]⁺: 306,89.

Ácido 46: Ácido 1-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxílico

Ácido 5-(1-terc-butoxicarbonilo)ciclopropoxi)-6-cloropicolínico

[0244] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 1-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxilato*-(para la síntesis, véase el ácido 45, etapa 1 y 2) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (2.etapa). LC-MS (A): t_R = 0.80min; [M+H]⁺: 314,02.

Ácido 1-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)ciclopropano-1-carboxílico

[0245] Este compuesto se ha preparado a partir de *ácido 5-(1-terc-butoxicarbonilo)ciclopropoxi)-6-cloropicolínico* de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 5 (paso 1 y 4). LC-MS (A): t_R = 0,61 min; [M+H]⁺: 285,07.

Ácido 47: Ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)-2-metilpropanoico

Terc-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)-2-metilpropanoato

[0246] Este compuesto se ha preparado a partir de 2-cloro-6-yodopiridina-3-ol y *terc-butilo 2-bromo-2-metilpropanoato* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (1. Etapa). LC-MS (A): t_R = 1,01min; [M+H]⁺: 398,02.

Ácido 5-((1-(terc-butoxi)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)oxi)-6-cloropicolínico

[0247] Este compuesto se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)-2-metilpropanoato* de acuerdo con con el procedimiento descrito para el ácido 4 (2.etapa). LC-MS (A): t_R = 0.83min; [M+H]⁺: 316,03.

Ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)-2-metilpropanoico

[0248] Este compuesto se ha preparado a partir de *ácido 5-((1-(terc-butoxi)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)oxi)-6-cloropicolínico* de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 5 (paso 1 y 4). LC-MS (A): t_R = 0,63min; [M+H]⁺: 287,08.

Ácido 48: Ácido 2-((2-Cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acético

[0249] Este ácido se ha preparado a partir de *terc-butilo 2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)acetato* (véase ácido 2 (2.etapa) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (5.etapa) LC-MS (A): t_R = 0.69min; [M+H]⁺: 313,82.

[0250] Los siguientes compuestos se prepararon mediante rutas sintéticas modificadas.

Ejemplo 1.1.27: 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(2-hidroxietilo) (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)etan-1-ona

1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-iodopiridina-3-ilo)oxi)etan-1-ona

[0251] Este compuesto se ha preparado a partir de 1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo [1,2-a:5,4-c']dipiridina de acuerdo con el método B. LC-MS (a): t_R = 0,93min; [M + MeCN]⁺: 644,86.

1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi)etan-1-ona

[0252] Este compuesto se ha preparado a partir de 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-yodopiridina-3-ilo)oxi)etan-1-ona y 2-(metilamino)etan-1-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para 1 ácido (2. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0.70\text{min}$; $[M + \text{MeCN}]^+$: 548,08.

Ejemplo 1.7.1: 2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-N-metilthiazol-4-carboxamida

Ácido 2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)thiazol-4-carboxílico

[0253] A una solución de acetato de 2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)thiazol-4-carboxilato (ejemplo 1.5.1) (52 mg) en EtOH (3 ml) se añadió 2,5M ac. NaOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El EtOH se evaporó a vacío y se añadió DCM (10 ml). 1M ac. HCl (3 ml) se añadió a 0°C. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto (78 mg de un sólido de color blanco) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.56\text{min}$; $[M+H]^+$: 567,24.

2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-N-metilthiazol-4-carboxamida

[0254] Este compuesto se ha preparado a partir de 2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)thiazol-4-carboxílico ácido y metilamina de acuerdo con el Método B. LC-MS (a): $t_R = 0,59\text{min}$; $[M+H]^+$: 580,06.

Ejemplo 5.3.1: 5-(2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropiridona[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)-N,N-dimetiltiofeno-3-carboxamida

5-(7-(terc-butoxicarbonilo)-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropiridona[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)tiofeno-3-ácido carboxílico

[0255] Este compuesto se ha preparado a partir de **terc-butilo 2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-(metoxicarbonilo)tiofeno-2-ilo) 1,3,4,6,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7(2H)-carboxilato** (intermedio en la síntesis del Ejemplo 5.5.1) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 6 (3. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,72\text{min}$; $[M+H]^+$: 659,10.

Terc-butilo 2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-(dimetilcarbamoilo)tiofeno-2-ilo) 1,3,4,6,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7(2H)-carboxilato

[0256] Este compuesto se ha preparado a partir de 5-(7-(terc-butoxicarbonilo)-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)tiofeno-3-ácido carboxílico y dimetilamina según el Método B. LC-MS (A): $t_R = 0.73\text{min}$; $[M+H]^+$: 686,66.

5-(2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)-N,N-dimetiltiofeno-3-carboxamida

[0257] Este compuesto se ha preparado a partir de terc-butilo 2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-(metoxicarbonilo)tiofeno-2-ilo)-1,3,4,6,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7(2H)-carboxilato de acuerdo con el método C. LC-MS (A): $t_R = 0.59\text{min}$; $[M+H]^+$: 586,53.

Ejemplo 5.3.2: 5-(7-acetilo-2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropiridona[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)-N,N-dimetiltiofeno-3-carboxamida

[0258] Este compuesto se ha preparado 5-(2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido-[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)-N,N-dimetiltiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 5.3.1) de acuerdo con el método D. LC-MS (A): $t_R = 0.62\text{min}$; $[M+H]^+$: 628,66.

Ejemplo 5.14.1: 2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-(cyanocarbamoilo)tiofeno-2-ilo)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7(6H)-carboxilato

Ácido 5-(7-(terc-butoxicarbonilo)-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropiridona[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)tiofeno-3-carboxílico

[0259] Este compuesto se ha preparado a partir de terc-butilo 2-(2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-

(metoxicarbonilo)tiofeno-2-ilo)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7(6H)-carboxilato (un intermedio en la síntesis del Ejemplo 5.5.1) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 6 (3. etapa). LC-MS (A): $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+$: 567,24.

5 *Terc-butilo Ácido 2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-(cianocarbamoilo)tiofeno-2-ilo)-1,2,3,4, ahidropirido 8,9-hex-[4',3': 4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-7(6H)-carboxilato*

10 **[0260]** Una solución de 5-(7-(terc-butoxicarbonilo)-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6, tahidropirido 7,8,9-OC-[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-1-ilo)tiofeno-3-ácido carboxílico (50 mg), cianamida (32 mg), trietilamina (0,080ml) y HATU (45 mg) en DMF (1 ml) se agitó a r durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. ac. NH_4Cl y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con solución $NaCl$ sat. ac., se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por LC preparativa MS para dar 7 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 683,64.

15 **Tabla 2**

Ejemplo N°	Cl_{50} [nM]	Ejemplo N°	Cl_{50} [nM]	Ejemplo N°	Cl_{50} [nM]
1,1,27	15	5,3,1	94	5,14,1	341
1,7,1	844	5,3,2	35		

20 **II. Ensayos biológicos**

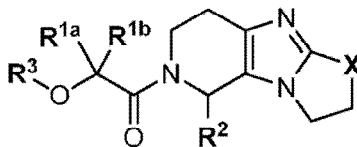
25 **[0261]** Actividades inhibitoras sobre la hidroxilasa de triptófano 1 se han medido para cada compuesto ejemplar usando el siguiente procedimiento:

30 **Ensayo bioquímico *in vitro* usando lectura de fluorescencia**

35 **[0262]** Para generar la enzima, *TPH1* humano de longitud completa se clona en el plásmido pET20b (+) (Novagen) y se expresó en *E. coli*. Las células bacterianas se rompen por sonicación sobre hielo y el lisado se aclaró por centrifugación. La proteína resultante en el sedimento se volvió a extraer y TPH1 se purificó a partir del lisado obtenido por cromatografía de afinidad utilizando un análogo de pterina cosustrato inmovilizado a la resina de la columna. La proteína se purificó adicionalmente por exclusión de cromatografía de tamaño para eliminar los agregados de proteínas. La actividad de TPH1 se determina usando un ensayo de fluorescencia. El ensayo de actividad enzimática se lleva a cabo a 15°C con el oxígeno ambiente durante la duración de 60 minutos en un volumen de 64 μL . La reacción se lleva a cabo en un tampón 0,1 M Tris-HCl, se ajustó a pH 7,6, que contenía DTT 1 mM, 0,2 mg/ml de catalasa, 100 μM (\pm)-6-metilo-5,6,7,8-tetrahidropterina dihidrocloruro, 40 μM L-triptófano, y 40-80nM de TPH1. La reacción se inicia reuniendo L-triptófano con todos los otros sustituyentes de reacción y se detuvo por enfriamiento rápido con ácido perclórico ($HClO_4$). La cantidad de 5-hidroxi-L-triptófano producido durante la reacción enzimática se determina por fluorescencia de lectura. La fluorescencia, tal como se determina a 540 nm cuando se excita a 300 nm de longitud de onda, aumenta proporcionalmente al 5-hidroxi-L-triptófano formado. Los compuestos se preparan como solución madre 10 mM en DMSO, luego se diluyó en placas de 384 pocillos usando DMSO, seguido de una transferencia de las diluciones en la placa de ensayo. La fluorescencia se midió para cada pocillo y la fluorescencia a la longitud de onda 540 nm se compara con la fluorescencia del vehículo en lugar del compuesto. Actividades inhibitoras de ejemplo, los compuestos con respecto a la proteína TPH1 se determinan mediante el cálculo del valor Cl_{50} (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática). Los valores calculados Cl_{50} pueden fluctuar dependiendo de la realización del ensayo bioquímico diario. 50 Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la técnica. En el caso en los valores Cl_{50} se han determinado varias veces para el mismo compuesto, se da la media. Valores Cl_{50} de compuestos ejemplificados se muestran en la tabla 1.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

X representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $^*-\text{CH}_2-\text{O}-$, o $^*-\text{CH}_2-\text{NR}^x$ - en el que **R^x** representa hidrógeno, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-(\text{C}_{1-3})$ alquilo (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, o $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ alcoxi; en la que los asteriscos indican el enlace unido al anillo de imidazol;

R^{1a} y **R^{1b}** representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo; o **R^{1a}** y **R^{1b}** junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo;

R² representa arilo, o heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir o mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo;
- (C_{1-4}) alcoxi;
- (C_{3-6}) cicloalquilo;
- (C_{1-3}) fluoroalquilo;
- (C_{1-3}) fluoroalcoxi;
- halógeno;
- ciano;
- $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; en la que n representa el número entero 0 o 1; y

➤ **R²¹** y **R²²** representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4} alquilo); o

➤ **R²¹** y **R²²** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de un anillo;

- $-\text{CO}-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, en el que **R²³** y **R²⁴** representan independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo;
- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CN}$;
- $-\text{NR}^{25}-\text{CO}-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, en el que **R²⁵**, **R²⁶** y **R²⁷** representan independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo; $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ alcoxi;
- fenilo;
- hidroxil-(C_{1-4}) alquilo;
- (C_{1-3}) , alcoxi $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo;
- hidroxil-(C_{2-4}) alcoxi; o
- (C_{1-3}) , alcoxi (C_{2-4}) alcoxi;

R³ representa arilo, o heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir o mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- $-\text{NR}^4-\text{SO}_2-\text{Y}-\text{R}^5$, en el que

➤ **R⁴** representa hidrógeno o (C_{1-3}) alquilo; **Y** representa un enlace directo; y **R⁵** representa $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo, o (C_{3-6}) cicloalquilo; o

➤ **R⁴** representa hidrógeno o (C_{1-3}) alquilo; **Y** representa $-\text{NR}^y$ - en el que **R^y** representa (C_{1-3}) alquilo); y

R⁵ representa $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo; o

➤ **R⁴** y **R⁵** junto con el nitrógeno y el $-\text{SO}_2-\text{Y}$ -grupo al que están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en el que **Y** representa un enlace directo o $-\text{NR}^y$ - en el que **R^y** representa (C_{1-3}) alquilo);

- $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, en el que **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4} alquilo), o (C_{3-6}) cicloalquilo;
- $-\text{SO}_2-\text{R}^8$ en la que **R⁸** representa (C_{1-5}) alquilo), o $-\text{NR}^{81}\text{R}^{82}$, en el que **R⁸¹** y **R⁸²** representan independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo;
- $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; en el que m representa el número entero 0 o 1; y

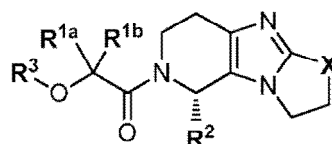
➤ R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4} alquilo), (C_{2-3}) fluoroalquilo, hidroxil (C_{2-4}) alquilo, (C_{1-4}), alcoxi (C_{2-4}) alquilo; o

5 ➤ R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo $-NR^{11}$ -wherein R^{11} representa $C_{(1-4)}$ alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor;

- $C_{(1-4)}$ alquilo;
- (C_{3-6})cicloalquilo;
- 10 • (C_{1-4}) alcoxi;
- (C_{1-3}) fluoroalquilo;
- (C_{1-3}) fluoroalcoxi;
- halógeno;
- ciano; o
- 15 • heteroarilo de 5 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la configuración absoluta del átomo de carbono que lleva el sustituyente R^2 es como se representa en la fórmula (I_E):



Formula (I_E);

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^{1a} y R^{1b} representan hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $O-S-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $O-S-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 representa fenilo, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en el que dicho fenilo o heteroarilo está independientemente mono-, di-, tri-sustituido o, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados de:

- $C_{(1-4)}$ alquilo;
- (C_{1-4}) alcoxi;
- (C_{3-6})cicloalquilo;
- (C_{1-3}) fluoroalquilo;
- 50 • (C_{1-3}) fluoroalcoxi; halógeno;
- ciano;
- $-NR^{21}R^{22}$; donde

55 ➤ R^{21} y R^{22} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4} alquilo); o

➤ R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros anillo saturado, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de un anillo;

- $-CO-NR^{23}R^{24}$, en el que R^{23} y R^{24} representan independientemente hidrógeno o alquilo $C_{(1-4)}$ alquilo;
- 60 • $-NR^{25}-CO-NR^{26}R^{27}$, en el que R^{25} , R^{26} y R^{27} representan independientemente hidrógeno o alquilo $C_{(1-4)}$ alquilo; $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi;
- fenilo;
- hidroxil- (C_{1-4}) alquilo;
- (C_{1-3}), alcoxi $C_{(1-4)}$ alquilo;
- hidroxil- (C_{2-4}) alcoxi; o

- (C₁₋₃), alcoxi (C₂₋₄) alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **7.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R**² representa fenilo, en el que dicho fenilo está mono-, di-, o, tri-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

- 10
- C₍₁₋₄₎alquilo;
 - (C₃₋₆)cicloalquilo; o
 - halógeno;

o **R**² representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en el que dicho heteroarilo está mono- o disustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

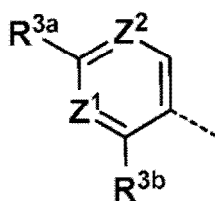
- 15
- C₍₁₋₄₎alquilo;
 - (C₃₋₆)cicloalquilo;
 - (C₁₋₃) fluoroalquilo; o
 - halógeno;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **R**³ representa un fragmento

25



30

en el que

35

Z¹ y **Z**² representan independientemente CH o N;
R^{3a} representa:

- -NR⁴-SO₂-Y-R⁵, en la que

40

➤ **R**⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) alquilo; Y representa un enlace directo; y **R**⁵ representa C₍₁₋₄₎alquilo, o (C₃₋₆)cicloalquilo; o

➤ **R**⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) alquilo; Y representa -NR^Y - en el que **R**^Y representa (C₁₋₃) alquilo; y **R**⁵ representa (C₁₋₄); o

45

➤ **R**⁴ y **R**⁵ junto con el nitrógeno y el -SO₂-Y -grupo al que están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en el que Y representa un enlace directo o -NR^Y - en el que **R**^Y representa (C₁₋₃) alquilo);

- -CO-NR⁶R⁷, en el que **R**⁶ y **R**⁷ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) alquilo, o (C₃₋₆)cicloalquilo;

50

- -SO₂-R⁸ en la que **R**⁸ representa (C₁₋₅) alquilo, o -NR⁸¹R⁸², en el que **R**⁸¹ y **R**⁸² representan independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎alquilo;

- -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰; en el que m representa el número entero 0 o 1; y **R**⁹ y **R**¹⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de anillo de oxígeno o un grupo -NR¹¹- en el que **R**¹¹ representa C₍₁₋₄₎alquilo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de flúor;

55

- hidrógeno;
- halógeno;
- C₍₁₋₄₎alquilo;
- (C₃₋₆)cicloalquilo;
- (C₁₋₃) fluoroalquilo;
- heteroarilo de 5 miembros;
- ciano; y

60

R^{3b} representa C₍₁₋₄₎alquilo; halógeno; (C₃₋₆)cicloalquilo; o (C₁₋₃) fluoroalquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Z^1 representa N y Z^2 representa CH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que R^{3a} representa:

- $-NR^{41}-SO_2-R^{51}$, en el que R^{41} representa hidrógeno; y R^{51} representa (C_{1-4} alquilo o) (C_{3-6})cicloalquilo; o
- $-NR^{43}-SO_2-R^{53}$, en el que R^{43} y R^{53} junto con el nitrógeno y el $-SO_2$ -Grupo al que están unidos para formar un anillo de 5 miembros;
- $-CO-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4} alquilo), o (C_{3-6})cicloalquilo; y

R^{3b} representa $C_{(1-4)}$ alquilo o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

- R^3 representa 2-cloro-4-fenilo (dimetilcarbamoilo); o
- R^3 representa 2-cloro-6-(metilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetilcarbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(etilo-(metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilo-carbamoilo)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilo-(metilo)carbamoilo)-piridina-3-ilo, 6-(ciclopropilo-carbamoilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(isopropilo-(metilo)carbamoilo)piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(N-metilo-metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-etilo-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-metoxi-6-(metilsulfonamida)-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-piridina-3-ilo, 6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)-2-etilo-piridina-3-ilo, 2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxo-[1,2,5]tiadiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo, 4-etilo-2-(metilsulfonamida)-pirimidina-5-ilo, o 2-etilo-6-((N,N-dimetilsulfamoilo)amino)-piridina-3-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado del grupo que consiste en:

6-cloro-5-(2-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-etanona;
 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-6-etilpicolinamida;
 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 (S)-6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida;
 (S)-N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 (S)-N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-N-metilpicolinamida;
 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-etilo-N-metilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-isopropilo-N-metilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-

- oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 3-cloro-4-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometilo)fenoxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
 N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 (R)-N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-etilo-4-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-isopropilo-4-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-etilo-5-(2-(1-(4-metilotiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida207;
 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolin-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(4-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-etilo-5-(2-(1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-ciclopropilo-6-etilo-5-(2-(1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 N-(6-etilo-5-(2-(1-(2-metilotiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-metiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-etilo-5-(2-oxo-2-(1-(2-feniltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-etilo-5-(2-oxo-2-(1-(3-fenilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-metilo-2-(trifluorometilo) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(5-fluoro-3-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilo-fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;

- ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 5 N-ciclopropilo-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(5-(dimetilcarbamoilo)-3-fluoro-tiofeno-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilo-picolinamida;
 10 5-(2-(2-((2-etilo-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida;
 Etilo 2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo) tiazol-4-carboxilato;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 15 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilo-piridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilo-picolinamida;
 20 6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo [1,2 - a: 5,4- c'] dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
 25 N-ciclopropilo-6-etilo-5-(2-(1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 2-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-N-metiltiazol-4-carboxamida;
 30 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 35 6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 40 (S)-6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 N-(5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
 45 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-ciclopropilo-5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 50 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilo-fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometilo) fenoxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 55 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo) etanona;
 N-(5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 60 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 N-(5-(2-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-oxoethoxi)piridina-2-ilo)metanosulfonamida;
 65 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-

oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo) 3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 ((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
5 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo) 3,4,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
N-(5-(2-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4, 5-c] piridina 2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina-2(6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
10 (R)-N-(5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 2(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
(R)-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2, 3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
15 (R)-1-(1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)_{3,4,7,8}-tetrahidro-1H-pirrolo [2',1': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-2 (6H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)_{3,4,7,8,9,10}-hexahidro-1H-pirido [4', 3'-: 4, 5] imidazo [1,2-a] azepina-2 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo) 3,4,7,8,9,10-hexahidro-1H-pirido [4', 3'-: 4, 5] imidazo [1,2-a] azepina-2 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
20 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2', 3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-4-etilpirimidina-5-ilo)oxi) etanona;
25 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilpicolinamida;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-ciclopropilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
30 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((6-ciclopropilo-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
(S)-N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
(S)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
35 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
40 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo)-N-metilmetanosulfonamida;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(5-metilo-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
45 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo)-N', N'-dimetilo-sulfamida;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
50 5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropilo-6-etilpicolinamida;
N-ciclopropilo-5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4, 5-c] piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
N-(5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
55 (R)-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
N-(5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
60 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina 6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4, 5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
N-(5-(2-(5-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c] piridina -6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidina-2-ilo) metanosulfonamida;
65 N-(5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3'-: 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-

oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-
 c]piridina-6(5H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 5 N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-((6-(1,1-di-
 oxidoisotiazolidina-2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 N-ciclopropilo-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5- c] piridina 6(5H)-
 ilo)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 10 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 15 N-(6-etilo-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-ilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenilo) 2,3,7,8-tetrahidrotiazolo [2',3': 2,3] imidazo [4,5-c]piridina-6(5H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)-6-etilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 1-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5] imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-
 ((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 20 5-(2-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5] imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-
 2-oxoetoxi)-6-cloro-N- metilpicolinamida;
 5-(2-(7-acetilo-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5] imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-
 2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida;
 25 6-cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-7-ciclopropilo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5] imidazo [1,2-a]
 pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 1-7-acetilo-1-(3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido [4', 3': 4,5] imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-
 ((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-(4-(7-acetilo-2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9- octahidropiridona[4',3':
 :4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-1-ilo) tiazol-2-ilo)-3-etilurea;
 30 terc-butilo 2-(2-(2-cloro-4-(morfolinometilo) fenoxi)acetilo)-1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2,3,4,8,9-hexahidropirido-
 [4', 3': 4,5] imidazo [1,2-a] pirazina-7 (6H)-carboxilato;
 2-(2-cloro-4-(morfolinometilo) fenoxi)-1-(1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona[4',3':4,5]imidazo
 [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
 35 1-7-acetilo-1-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-
 cloro-4-(morfolinometilo) fenoxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-
 cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 5-2-(7-acetilo-1-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida;
 40 terc-butilo 2-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(4-(cyanocarbamoilo) tiofeno-2-ilo)-1,2,3,4,8,9-
 hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-7 (6H)-carboxilato;
 1-(7-acetilo-1-(5-cloropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-
 cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 45 1-7-acetilo-1-(4-cloropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-
 cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2 -a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-
 cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 terc-butilo 1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-2-(2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,8,9
 hexahidropirido-[4', 3': 4,5] imidazo [1,2-a] pirazina-7 (6H)-carboxilato;
 50 1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-
 (trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 6-cloro-5-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-
 ilo)-2-oxoetoxi) picolinonitrilo;
 1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-
 ilo)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 55 5-2-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-
 ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida;
 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-
 2-((2-cloropiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 60 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-
 2-((2-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-ilo)-
 2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 65 1-(7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':4,5]imidazo [1,2-a] pirazina-2(1H)-
 ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 terc-butilo 2-(2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acetilo)-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo) pirido -1,2,3,4,8,9-hexahidro-

- [4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato;
 1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona [4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi) etanona;
 1-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-7-(ciclopropilo-metilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-etilo-6-metilpiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 2-2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-7-(ciclopropilmetilo) ahidropirido -3,4,6,7,8,9-hex-[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
 1-7-acetilo-1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 3-cloro-4-(2-(1-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)benzotriolo;
 5-(2-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-1-ilo)-N], N-dimetiltiofeno-3-carboxamida;
 5-(7-acetilo-2-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-1-ilo)-N,N-dimetiltiofeno-3-carboxamida;
 terc-butilo 2-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-1,2,3,4, 8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-7 (6H)-carboxilato;
 1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
 1-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-(2-etilo-4-fluorofenoxi) etanona;
 2-4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-ciclopropilo-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 5-(7-acetilo-2-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropiridona[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-1-ilo) tiofeno-3-carboxilato de metilo;
 2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(1-(2-(dimetilamino) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridona[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo) etanona;
 1-7-acetilo-1-(2-(dimetilamino) tiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 5-2-(7-acetilo-1-(5-(dimetilcarbamoilo)-3-fluorotiofeno-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N,N-dimetilpicolinamida;
 5-(7-acetilo-2-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-1-ilo)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida;
 1-7-acetilo-1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(3-fluoro-5-metilpiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-7-acetilo-1-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[4',3':-4,5]imidazo [1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 1-6-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1, 4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi) etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(6-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 2-(2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-piridona[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo) etanona;
 3-cloro-4-(2-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2, 1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilbenzamida;
 6-cloro-5-(2-(6-(4-ciclopropilo-2-fluorofenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2, 1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(6-(5-(dimetilcarbamoilo)-3-fluoro-tiofeno-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(6-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4]

oxazina-7 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-5-(2-(6-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7
 (6H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(6-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2, 1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-
 5 ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridina-3-ilo)oxi)-1-(6-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-piridona[4',3':-4,5]imidazo
 [2,1-c] [1,4] oxazina-7 (6H)-ilo) etanona;
 6cloro-5-(2-(6-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2, 1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida; y
 10 N-(6-cloro-5-(2-(6-(3-fluorotiofen-2-ilo)-3,4,8,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':-4,5]imidazo [2,1-c] [1,4] oxazina-7(6H)-
 ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida.
 N-(6-cloro-5-(1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2-
 carbonilo)ciclopropoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-6-
 15 ciclopropilpiridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-
 (dimetilamino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
 5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,6-
 20 diciclopropilpicolinamida;
 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-(metilo (2,2,2-
 trifluoroetil)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-((2-metoxietilo)
 (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
 6-cloro-5-((1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-metilo-1-
 25 oxopropan-2-ilo)oxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(1-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']ilo dipiridina-2-
 carbonilo)ciclopropoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-
 (metilsulfonilo)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
 30 6cloro-5-(2-(1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N,N-
 dimetilpiridina-2-sulfonamida;
 1-1-(4-cloro-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((2-cloro-6-((2-hidroxietilo)
 (metilo)amino)piridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
 1-1-(2,4-dimetiltiazol-5-ilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-((1,1-dioxidoisotiazolidina-
 35 2-ilo)-2-etilpiridina-3-ilo)oxi) etan-1-ona;
 6cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-
 ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 40 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-
 oxoetoxi) picolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(4-ciano-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-
 45 oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-5-(2-(1-(4-ciano-2-fluorofenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)-N-
 ciclopropilpicolinamida; metilo-4-(2-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamida)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9-
 octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-3-fluorobenzoato;
 de metilo (R)-4-(2-(2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoilo)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)-1,2,3,4,6,7,8,9 -
 50 octahidroimidazo[1,2-a:5,4-c']dipiridina-1-ilo)-3-fluorobenzoato; 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-
 hidroxipropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxipropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-
 2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-
 55 2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-ilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-
 2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(metoximetilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-
 ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 60 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(metoximetilo)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-
 oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(4--2-fluoro (2-metoxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-
 ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-
 65 oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropilo-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-

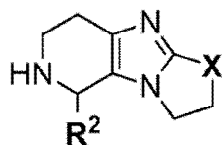
ilo)-2-oxoetoxi) picolinamida; y
 N-(6-cloro-5-(2-(1-(2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenilo)-3,4,6,7,8,9-hexahidro[1,2-a:5,4-c']dipiridina-2(1H)-ilo)-2-oxoetoxi)piridina-2-ilo) metanosulfonamida.

5 **13.** Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

10 **14.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

15 **15.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de enfermedad pulmonar, incluyendo la enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, incluyendo hipertensión arterial pulmonar, neumonitis por radiación, asma y síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; osteoporosis; trastornos gastrointestinales incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable postinfeccioso, enfermedad celíaca, estreñimiento idiopático y el síndrome de intestino irritable; colitis ulcerosa; síndrome carcinoide; enfermedad de la válvula mixomatosa; trombotosis; trastornos del sueño; dolor; tipo 1 y diabetes tipo 2; trastornos del sistema inmune; enfermedad del hígado; hipertensión aguda y crónica; cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, y tumores neuroendocrinos con secreción elevada de serotonina; hemorragia subaracnoidea; migraña abdominal; síndrome de CREST; síndrome de Gilbert; náusea; síndrome de la serotonina; trastornos anorrectales funcionales; distensión abdominal funcional; y enfermedades inflamatorias incluyendo la esclerosis múltiple y la esclerosis sistémica.

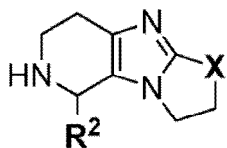
25 **16.** Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende la acilación de un compuesto de fórmula (IV):



35 Formula (IV)

en la que R² y X son como los definidos para el compuesto respectivo de fórmula (I).

40 **17.** Un compuesto de la fórmula (IV):



50 Formula (IV)

55 en la que R² y X son como se definen para los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

60

65