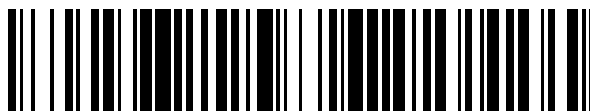


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 685**

51 Int. Cl.:

C07D 487/06 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2016 PCT/US2016/022738**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16149437**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2016 E 16712646 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3271361**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos tricíclicos útiles como inhibidores de TNF**

30 Prioridad:

18.03.2015 US 201562134779 P

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

03.12.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**WROBLESKI, STEPHEN T.;
BROWN, GREGORY D.;
LIN, SHUQUN;
DUAN, JINGWU;
LU, ZHONGHUI;
DHAR, T.G. MURALI;
XIAO, HAI-YUN y
TEBBEN, ANDREW J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 797 685 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos tricíclicos útiles como inhibidores de TNF

5 La presente invención generalmente se refiere a compuestos heterocíclicos tricíclicos útiles como moduladores de la señalización de TNF α . En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos tricíclicos y composiciones que comprenden tales compuestos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la actividad de TNF α , incluidos trastornos inflamatorios y autoinmunes.

10 El TNF α es el primer miembro arquetípico de la superfamilia de TNF (TNFSF) de ligandos. Los ligandos de TNFSF están implicados en la regulación de varios procesos biológicos clave, incluidos diferenciación celular, supervivencia celular, muerte celular e inflamación. Los ligandos de la superfamilia del TNF desempeñan un papel central en la regulación y orquestación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias a múltiples niveles. Una característica estructural común e los ligandos de TNFSF es la formación de complejos triméricos que se pueden unir a receptores de TNFSF específicos y los activan. De forma similar a otros miembros de la familia, el TNF α es una proteína transmembrana de tipo II que puede secretarse como una forma soluble tras la escisión proteolítica por una metaloproteasa. Tanto las formas transmembrana como soluble del TNF α forman complejos triméricos biológicamente activos que señalizan a través de los receptores 1 y 2 del TNF. El TNF α puede actuar sobre múltiples tipos de células (linfocitos T, monocitos, células endoteliales) a través de los TNFR para inducir la activación del sistema inmunitario, la producción de citocinas inflamatorias, la osteoclastogénesis y la muerte celular.

25 En función de sus funciones fisiológicas y fisiopatológicas, los ligandos de TNF y TNFSF están implicados en la patogenia de una serie de trastornos inflamatorios y autoinmunes (véase, por ejemplo, Keystone, E.C. et al., *J. Rheumatol.*, 37:27-39 (2010); y Sedger, L.M. et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 25(4):453-472 (2014)). Hasta ahora, se han desarrollado varios agentes moduladores del TNF α y están disponibles comercialmente. El mecanismo de acción de los agentes terapéuticos basados en proteínas clínicamente probados dirigidos contra TNF α es actuar como antagonistas competitivos para inhibir la unión de TNF α a TNFR1 y TNFR2. Estos agentes incluyen anticuerpos específicos para TNF α , incluidos adalimumab, golimumab, certolizumab pegol e infliximab. Otro agente aprobado para el tratamiento de trastornos mediados por TNF α es etanercept, una quimera de la molécula de inmunoglobulina y el ectodominio TNFR2 que también evita la unión del TNF α a los receptores celulares.

35 Siendo moduladores de la actividad del TNF α humano, los compuestos heterocíclicos tricíclicos son beneficiosos en el tratamiento y/o en la prevención de una serie de enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

40 Los documentos WO 2013/186229, WO 2014/009295 y WO 2014/009296 desvelan compuestos útiles como moduladores del TNF α .

45 A la vista de las numerosas afecciones que se ha contemplado que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación del TNF, es evidente de inmediato que los nuevos compuestos capaces de modular la señalización del TNF α y los métodos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.

50 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos heterocíclicos tricíclicos que se ha descubierto que son inhibidores eficaces de la actividad de TNF α . Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad deseable, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

Sumario de la invención

55 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son útiles como inhibidores de TNF α y que son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en la modulación de TNF α .

65 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas,

metabólicas, alérgicas autoinmunitarias e inflamatorias.

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias particulares incluyen, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, nefritis por lupus, lupus cutáneo, espondilitis anquilosante, síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica en un kit con instrucciones para usar el compuesto o la composición.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra haciendo referencia a los dibujos adjuntos descritos a continuación.

La FIG. 1 muestra las estructuras de los compuestos de fórmula (I), fórmula (I-a), fórmula (I-b), fórmula (I-c), fórmula (I-d), fórmula (I-e), fórmula (I-f), fórmula (I-g), fórmula (I-h), fórmula (I-i), fórmula (I-j) y fórmula (I-k).

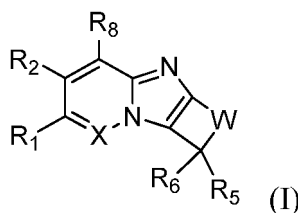
La FIG. 2 muestra las estructuras de los compuestos de fórmula (II-a), fórmula (II-b) y fórmula (II-c) y los compuestos de fórmula (III-a), fórmula (III-b), fórmula (III-c) y fórmula (III-d).

La FIG. 3 muestra las estructuras de los compuestos de fórmula (IV-a), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (IV-d), fórmula (IV-e) y fórmula (IV-f).

La FIG. 4 muestra las estructuras de los compuestos de fórmula (V-a), fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d), fórmula (V-e), fórmula (V-f), fórmula (V-g), fórmula (V-h) y Fórmula (V-i).

Descripción detallada

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I)



o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde:

X es N;
W es:

(i) $-(CR_3R_3)_{2-5}$;

(ii) $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y$; o

(iii) $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$, $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ o $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$;

cada Y es independientemente O, NR_4 o $S(O)_p$;

x es cero, 1, 2, 3 o 4;

y es cero, 1, 2, 3 o 4, con la condición de que (x+y) es 1, 2, 3 o 4;

- R₁ es H, R_{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con de cero a 6 R_{1a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con de cero a 4 R_{1a}, -(CR_gR_g)_r(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o -(CR_gR_g)_r(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});
- 5 R₂ es H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_{1a}, -(CR_gR_g)_rOR_e, -(CR_gR_g)_rNR_cR_c, -(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b, -(CR_gR_g)_r(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o -(CR_gR_g)_r(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});
- 10 cada R₃ es independientemente H, halo, -CN, -OH, -OCF₃, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, -(CR_gR_g)_rC(O)R_b, -(CR_gR_g)_rC(O)OR_b, -(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c, -(CR_gR_g)_rOR_e, -(CR_gR_g)_rOC(O)R_b, -(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c, -(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d, -(CR_gR_g)_rNR_cR_c, -(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d, -(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d, -(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c, -(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d, -(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b, -(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c, -(CR_gR_g)_r(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o -(CR_gR_g)_r(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); o dos R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O, C=NOR_b, un grupo espirocarbociclilo o un grupo espiroheterociclilo;
- 15 cada R₄ es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_{1a}, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_{1a}, -C(O)R_b, -C(O)NR_cR_c, -C(O)OR_b, -S(O)₂R_b, -S(O)₂NR_cR_c, -S(O)₂OR_b, -(CR_gR_g)_r(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o -(CR_gR_g)_r(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});
- 20 R₅ es -(CR_gR_g)_r(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(heterociclilo de 5-10 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o -(CR_gR_g)_r(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});
- 25 R₆ es H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
- R₆ es H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
- o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espirocarbociclilo de 5 a 6 miembros o un anillo espiroheterociclilo, cada uno sustituido con de cero a 6 R_{5a};
- 30 cada R_{5a} se selecciona independientemente entre H, halo, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃; o dos R_{5a} unidos a los átomos de carbono adyacentes del anillo espirocarbocíclico o espiroheterocíclico, forman un anillo benzo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, dicho benzo sustituido con de cero a 4 R_f; o dos R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono del anillo espirocarbocíclico o anillo espiroheterocíclico, forman =O;
- R₈ es H, halo, -CN, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃;
- 35 cada R_{1a} es independientemente F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 6 R_a, alcoxi C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_a, heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 6 R_a, -OCH₂(arilo sustituido con de cero a 6 R_a), -C(O)R_b, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_c, -OC(O)R_b, -OC(O)NR_cR_c, -OC(O)OR_d, -NR_cR_c, -NR_bC(O)R_d, -NR_bC(O)OR_d, -NR_bS(O)_pR_d, -NR_bC(O)NR_cR_c, -NR_bS(O)_pNR_cR_c, -S(O)_pR_b, -S(O)_pNR_cR_c o -C(O)NR_b(CH₂)₁₋₃NR_cR_c;
- 40 cada R_a es independientemente halo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)(alquilo C₁₋₃), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -OC(O)(alquilo C₁₋₃), -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -OC(O)NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(=NH)(NH₂), carbociclilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo mono o bicíclico, -O(arilo), -O(bencilo), -O(heterociclilo), -S(alquilo C₁₋₃), -S(arilo), -S(heterociclilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heterociclilo), S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heterociclilo), -NHS(O)₂(arilo), -NHS(O)₂(heterociclilo), -NHS(O)₂NH(arilo), -NHS(O)₂NH(heterociclilo), -NH(aril)-NH(heterociclilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(heterociclilo), -OC(O)(arilo), -OC(O)(heterociclilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -OC(O)O(alquilo C₁₋₃), -OC(O)O(arilo), -OC(O)O(heterociclilo), -OC(O)NH(arilo), -OC(O)NH(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₃)S(O)₂NH(arilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂NH(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)NH(arilo), -(CH₂)₀₋₃C(O)NH(heterociclilo), -OC(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -OC(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)O(arilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)O(heterociclilo), -C(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -C(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -NHS(O)₂N(alquil C₁₋₃)(arilo), -NHS(O)₂N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -NHP(O)₂N(alquil C₁₋₃)(arilo), -NHC(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -NHC(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂N(alquil C₁₋₃)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo) o -Si(alquilo C₁₋₃)₃;
- 50 cada R_b es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f;
- 60 cada R_c es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f; o cuando se unen al mismo nitrógeno, dos R_c junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con R_g;
- 65 cada R_d es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono

- o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f;
 cada R_e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f;
- 5 cada R_f es independientemente H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_a, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_a, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_a, arilo sustituido con de cero a 3 R_a o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_a;
 cada R_g es independientemente H, F, -OH, -CN, alquilo C₁₋₃, -CF₃ o fenilo; cada p es independientemente cero, 1 o 2; y cada r es independientemente cero, 1, 2, 3 o 4.
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₂-; y X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (II-a).
- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -Y-CR₃R₃-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (II-b).
- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -CR₃R₃-Y-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (II-c).
- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -Y-CR₃R₃- o -CR₃R₃-Y-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (II-b) y fórmula (II-c).
- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₃-; y X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (III-a).
- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -Y-(CR₃R₃)₂-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (III-b).
- 40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₂-Y-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (III-d).
- 45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -Y-(CR₃R₃)₂-, -(CR₃R₃)-Y-(CR₃R₃)- o -(CR₃R₃)₂-Y-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (III-b), fórmula (III-c) y fórmula (III-d).
- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₄-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV-a).
- 55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -Y-(CR₃R₃)₃-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV-b).
- 60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₂-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV-c).
- 65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₂-Y-CR₃R₃-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV-d).
- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₃-Y-; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer

aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV-e).

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-Y-(CR_3R_3)_3-$, $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-$, $-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$ o $-(CR_3R_3)_3-Y-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (IV-d) y fórmula (IV-e).

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV-f).

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-(CR_3R_3)_5-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-a).

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-Y-(CR_3R_3)_4-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-b).

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_3-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-c).

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-(CR_3R_3)_2-Y-(CR_3R_3)_2-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-d).

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-(CR_3R_3)_3-Y-CR_3R_3-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-e).

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-(CR_3R_3)_4-Y-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-f).

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-Y-(CR_3R_3)_4-$, $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_3-$, $-(CR_3R_3)_2-Y-(CR_3R_3)_2-$, $-(CR_3R_3)_3-Y-CR_3R_3-$ o $-(CR_3R_3)_4-Y-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d), fórmula (V-e) y fórmula (V-f).

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-Y-(CR_3R_3)_3-Y-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-g).

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-h).

50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-i).

55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-(CR_3R_3)_2-5-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (II-a), fórmula (III-a), fórmula (IV-a) y fórmula (V-a).

60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (II-b), fórmula (II-c), fórmula (III-b), fórmula (III-c), fórmula (III-d), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (IV-d), fórmula (IV-e), fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d), fórmula (V-e) y fórmula (V-f).

65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$, $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ o $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$; y X,

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es R_{1a} ; y X, W, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto.

- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es: F, Cl, Br o -CN; y X, W, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto.

- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} sustituido con de cero a 6 R_{1a} o alquinilo C_{2-6} sustituido con de cero a 4 R_{1a} ; y X, W, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto.

- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_8 , R_g y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que r es 1. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R_1 es $-CH_2$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-CH_2$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-CH_2$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de
20 cero a 3 R_{1a}) o $-CH_2$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}).

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a} , arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a} , heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a} o heteroarilo mono o
25 bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a} ; y X, W, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto.

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_8 , R_g y r se definen en el primer aspecto.
30 En esta realización están incluidos los compuestos en los que r es 1. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R_1 es $-CH_2$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-CH_2$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}).

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de 1 a 2
35 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2$ (metoxifenilo), $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(CH_3)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)$ (morfolinilo), $-C(O)$ (metoxiazetidino), $-C(O)NH$ (ciclopropilo), hidroxiciclopropilo, morfolinilo y carboximetil piperazinilo; y X, W, R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto.
40

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$,
45 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2$ (metoxifenilo), $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(CH_3)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)$ (morfolinilo), $-C(O)$ (metoxiazetidino), $-C(O)NH$ (ciclopropilo), hidroxiciclopropilo, morfolinilo y carboximetil piperazinilo; y X, W, R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_1 es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$,
50 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2$ (metoxifenilo), $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(CH_3)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)$ (morfolinilo), $-C(O)$ (metoxiazetidino), $-C(O)NH$ (ciclopropilo), hidroxiciclopropilo y morfolinilo.

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_1 es piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$,
55 $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2$ (metoxifenilo), $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(CH_3)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)$ (morfolinilo), $-C(O)$ (metoxiazetidino), $-C(O)NH$ (ciclopropilo), hidroxiciclopropilo, morfolinilo y carboximetil piperazinilo; y X, W, R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_1 es piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-CH_3$, $-OCH_3$, $-C(O)NH$ (ciclopropilo) y carboximetil piperazinilo.
60

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_2 es H, halo, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con de
65 cero a 6 R_{1a} ; y X, W, R_{1a} , R_1 , R_3 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos

compuestos en los que R_2 es H, halo, -CN, -CH₃, -CF₃ u -OCF₃. También están incluidos en esta realización compuestos en los que R_2 es H o F.

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_2 es $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{1a} , R_b , R_c , R_e , R_g , p y r se definen en el primer aspecto. Están incluidos en esta realización compuestos en los que r es 1. En esta realización están incluidos también los
10 compuestos en los que R_1 es -CH₂(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -CH₂(arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -CH₂(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o -CH₂(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}).

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada R_3 es independientemente H, halo, -CN, -OH, -OCF₃, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{1a} , R_b , R_c , R_d , R_e , R_g , p y r se definen en el primer aspecto.

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada R_3 es independientemente H, halo, -CN, -OH, -OCF₃, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; y X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_3 es H, -OH, -CN, -OCF₃, alquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R_3 es H, -OH, -CN, -OCF₃, -CH₃ y -CF₃.

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada R_3 es independientemente H, $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ o $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$; y X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_b , R_c , R_d , R_e , R_g , p y r se definen en el primer aspecto. En esta
35 realización están incluidos los compuestos en los que cada R_g es H o -CH₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada R_3 es independientemente H, $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{1a} , R_g y r se definen en el primer aspecto.

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada R_3 es independientemente H, halo, -CN, -OH, -OCF₃, -CH₃, -CF₃ o $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{1a} , R_g y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que cada R_3 es independientemente H, F, -OH, -CH₃ o piridinilo.

50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde dos R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O, C=NOR_b, un grupo espirocarbociclilo o un grupo espiroheterociclilo; los R_3 restantes son H, -OH o -CH₃; y X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 y R_b se definen en el primer aspecto.

55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada R_3 es independientemente H, -OH o -CH₃; y X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto.

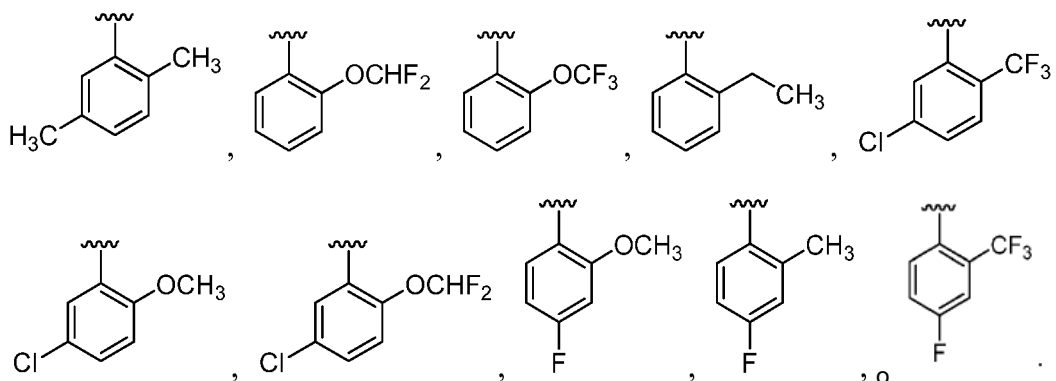
60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_5 es $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_g y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_5 es $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}). En esta realización están incluidos también compuestos en los que cada R_g es H o -OH.

65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_5 es $-(CR_gR_g)_r$ (fenilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_g y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_5

es $-(CH_2)_r$ (fenilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}). En esta realización están incluidos también compuestos en los que R_5 es fenilo sustituido con de cero a 3 R_{1a} .

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_5 es fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} y fluoroalcoxi C_{1-2} ; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_5 es fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ y $-OCF_3$.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_5 es dimetil fenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, etilfenilo, cloro, trifluorofenilo, cloro, metoxifenilo, cloro, difluorometilfenilo, flúor, metoxifenilo, flúor, metilfenilo o flúor, trifluorometilfenilo; y W, X, R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_5 es:



20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_5 es $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-10 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_5 es $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}). En esta realización están incluidos también compuestos en los que cada R_g es H.

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_6 es H o alquilo C_{1-6} ; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_6 es H o alquilo C_{1-3} . En esta realización también están incluidos los compuestos en los que R_6 es H o $-CH_3$.

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_6 es H o haloalquilo C_{1-6} ; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_6 es H o fluoroalquilo C_{1-3} . En esta realización están incluidos también compuestos en los que R_6 es H o $-CF_3$.

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_6 es H o $-CH_3$; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_8 se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_6 es H; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_8 se definen en el primer aspecto.

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_6 es $-CH_3$; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_8 se definen en el primer aspecto.

50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espirocárbocíclico o anillo espiroheterocíclico de 5 a 6 miembros, cada uno sustituido con de cero a 6 R_{5a} ; y X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos que tienen la estructura de fórmula (I-a), fórmula (I-b) y fórmula (I-c), fórmula (I-d), fórmula (I-e), fórmula (I-f), fórmula (I-g), fórmula (I-h), fórmula (I-i), fórmula (I-j) y fórmula (I-k).

55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo

espirocarbocíclico de 5 a 6 miembros sustituido con de cero a 6 R_{5a}; y X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos que tienen la estructura de fórmula (I-a), fórmula (I-b), fórmula (I-d), fórmula (I-f) y fórmula (I-i).

- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espirocarbocíclico de 5 a 6 miembros sustituido con de cero a 6 R_{5a}, en el que dos R_{5a} unidos a los átomos de carbono adyacentes del anillo espirocarbocíclico forman un anillo benzo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y dicho benzo está sustituido con de cero a 4 R_f; y X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a}, R₈ y R_f se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos que tienen la estructura de fórmula (I-d) y fórmula (I-i).

- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espiroheterocíclico de 5 a 6 miembros sustituido con de cero a 6 R_{5a}; y X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que el anillo espiroheterocíclico incluye un heteroátomo seleccionado entre oxígeno o nitrógeno. En esta realización están incluidos también compuestos en los que el anillo espiroheterocíclico incluye un heteroátomo de oxígeno. En esta realización están incluidos compuestos que tienen la estructura de fórmula (I-c), fórmula (I-e), fórmula (I-g), fórmula (I-h), fórmula (I-j) y fórmula (I-k).

- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espiroheterocíclico de 5 a 6 miembros sustituido con de cero a 6 R_{5a}, en el que dos R_{5a} unidos a los átomos de carbono adyacentes del anillo espiroheterocíclico forman un anillo benzo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y dicho benzo está sustituido con de cero a 4 R_f; y X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a}, R₈ y R_f se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que el anillo espiroheterocíclico incluye un heteroátomo seleccionado entre oxígeno o nitrógeno. En esta realización están incluidos también compuestos en los que el anillo espiroheterocíclico incluye un heteroátomo de oxígeno. En esta realización están incluidos los compuestos que tienen la estructura de fórmula (I-e), fórmula (I-j) y fórmula (I-k).

- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₈ es H, halo o -CN; y X, W, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₈ es H, F, Cl o -CN. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R₈ es H, F o -CN.

- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₈ es H, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃; y X, W, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₈ es H, haloalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R₈ es haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃.

- 40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₈ es H, fluoroalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃; y X, W, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₈ es H, fluoroalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R₈ es fluoroalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃.

- 45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₈ es H, F, Cl, -CN, fluoroalquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₃; y X, W, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₈ es H, F, -CN, -CF₃ o -OCH₃. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que R₈ es H, F o -CF₃.

- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-a) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto.

- 55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-b) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-c) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈, se definen en el primer aspecto.

- 60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-d) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a}, R₈ y R_f se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-e) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a}, R₈ y R_f se definen en el primer aspecto.

- 65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-f) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato

farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-g) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto.

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-h) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-i) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a}, R₈ y R_f se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-j) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a}, R₈ y R_f se definen en el primer aspecto.

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-k) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X, W, Y, R₁, R₂, R₃, R_{5a}, R₈ y R_f se definen en el primer aspecto.

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espirocárbocíclico de 5 a 6 miembros sustituido con de cero a 6 R_{5a}, en el que dos R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono del anillo espirocárbocíclico o el anillo espiroheterocíclico forman =O; y X, W, R₁, R₂, R₃, R_{5a} y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos de fórmula (I-b), fórmula (I-c), fórmula (I-d), fórmula (I-e), fórmula (I-f) y fórmula (I-g).

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₂-; R₁ es -(CR_gR_g),(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, R₉ y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R₁ es pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 3 R_{1a}). En esta realización también están incluidos los compuestos en los que W es -CH₂CH₂-; R₁ es metoxipiridinilo; R₂ es H; cada R₃ es H; y R₅ es dimetil fenilo, difluorometoxi fenilo o trifluorometoxifenilo.

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₂-Y-; Y es NR₄; R₁ es -(CR_gR_g),(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, R_{1a}, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉ y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R₁ es pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 3 R_{1a}). En esta realización también están incluidos los compuestos en los que W es -CH₂CH₂NH-; R₁ es metoxipiridinilo o hidroxipropil pirimidinilo; R₂ es H; R₃ es H; R₄ es H; R₅ es difluorometoxifenilo o trifluorometoxifenilo; y R₆ es H o -CH₃.

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₂-Y-; Y es O; R₁ es -(CR_gR_g),(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, R₉ y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R₁ es pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 3 R_{1a}). En esta realización también están incluidos los compuestos en los que W es -CH₂CH₂O-; R₁ es piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con -CH₃, -OCH₃ o -C(CH₃)₂OH; R₂ es H; R₃ es H; y R₅ es dimetil fenilo o difluorometoxi fenilo.

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde: W es -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH(OH)CH₂O-, -C(CH₃)(OH)CH₂O-, -C(OH)(piridinilo)CH₂O-, -CH₂CH₂NH-, -CHFCH₂NH- o -CH(OH)CH₂NH-; X es N; R₁ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₂CH₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂(metoxifenilo), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)(morfolinilo), -C(O)(metoxiazetidino), -C(O)NH(ciclopropilo), hidroxiciclopropilo, morfolinilo y carboximetil piperazinilo; R₂ es H; R₅ es fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂ y -OCF₃; R₆ es H o -CH₃; y R₈ es H.

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde dicho compuesto es: (+/-)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (1); (+/-)-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (2); (+/-)-2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (3); (+/-)-*cis* y *trans*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (4 y 5); *cis*-(6R,9R)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (6); *cis*-(6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-

tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (7); (+/-)-*cis*-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (8); (+/-)-*trans*-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (9); (+/-)-*cis*-2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (10); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (11); *cis*-(1S,4S)-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (12); *cis*-(1R,4R)-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (13); *trans*-(6R,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (14); *trans*-(6S,9R)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (15); *cis*-(6R,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (16); 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (17); (4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona (18); (4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)(morfolino)metanona (19); N-ciclopropil-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzamida (20); N-ciclopropil-5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)picolinamida (21); ácido 2-(4-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acético (22); (+/-)-*trans*-9-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (23); (+/-)-*trans*-9-(2-etilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (24); (+/-)-*cis*-9-(2-etilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (25); 2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (26); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-isobutoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (27); (+/-)-*trans*-9-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (28); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (29); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (30); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-etoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (31); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (32); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-propoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (33); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (34); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(1-etoxietil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (35); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(1-hidroxietil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (36); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-metoxibencil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (37); (+/-)-*trans*-9-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (38); (+/-)-*cis*-9-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (39); (+/-)-*cis*-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-metilbencenosulfonamida (40); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (41); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(neopentiloxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (42); (+/-)-*cis*-9-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (43); (+/-)-*trans*-9-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (44); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-morfolinofenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (45); (+/-)-*cis*-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)bencenosulfonamida (46); (+/-)-*cis*-(2-cloro-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)(morfolino)metanona (47); (+/-)-*cis*-2-cloro-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzamida (48); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(3-hidroxi-pentan-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (49); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-butan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (50); (+/-)-*trans*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (51); (+/-)-*trans*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (52); (+/-)-*trans*-9-(2,5-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (53); (+/-)-*cis*-9-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (54); (+/-)-*trans*-9-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (55); (+/-)-*trans*-9-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (56); rac-(6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (57); *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (58); 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (59); 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-(piridin-4-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (60); *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (61); 2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-

pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (62); 2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (63) o 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (64).

5 Definiciones

Los expertos habituales en la técnica pueden comprender con más facilidad las características y ventajas de la invención tras la lectura de la descripción detallada a continuación. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen con anterioridad y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, se pueden combinar para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, se pueden combinar también para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I) y dos o más compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos), ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno o seis átomos de carbono.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos representativos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CCl₃, -CFCl₂ y -CH₂CF₃.

El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

El término "cianoalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, "cianoalquilo" incluye $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ y cianoalquilo C_{1-4} .

5 El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e hidroxialquilo C_{1-4} .

10 El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos grupos a modo de ejemplo incluyen etenilo o alilo. Por ejemplo, "alqueno C_{2-6} " representa grupos alqueno de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

15 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Dichos grupos a modo de ejemplo incluyen etinilo. Por ejemplo, "alquino C_{2-6} " representa grupos alquino de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

20 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula de hidrocarburo monocíclico o policíclico, no aromático, mediante eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C_{3-6} " representa grupos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono.

25 El término "cicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático, que tienen un doble enlace. Por ejemplo, cicloalqueno C_{5-6} representa cicloalqueno y ciclohexeno.

30 El término "cicloalquino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene un triple enlace. Por ejemplo, cicloalquino C_{5-6} representa cicloalquino y ciclohexino.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$). Por ejemplo, "Alcoxi C_{1-3} " representa grupos alcoxi con de uno a tres átomos de carbono.

35 Los términos "haloalcoxi" y "-O(haloalquilo)" representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "haloalcoxi C_{1-4} " pretende incluir grupos haloalcoxi C_1 , C_2 , C_3 y C_4 .

40 Los términos "fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo tal como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C_{1-4} " pretende incluir grupos fluoroalcoxi C_1 , C_2 , C_3 y C_4 .

45 Los términos "carbociclo" o "carbociclilo" se pueden usar de manera indistinta y se refieren a grupos cíclicos que tienen al menos un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, en donde todos los átomos de todos los anillos son de carbono. El anillo carbociclilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia. Por tanto, el término incluye anillos no aromáticos tales como, por ejemplo, anillos cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Los grupos carbociclilo bicíclico a modo de ejemplo incluyen indanilo, indenilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, hexahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, decahidronaftalenilo, bicicloheptanilo, biciclooctanilo y biciclononanilo.

50 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos derivados de una molécula que contiene uno o varios anillos aromáticos mediante la eliminación de un hidrógeno que está unido al uno o más anillos aromáticos. Los grupos heteroarilo que tienen dos o más anillos deben incluir solamente anillos aromáticos. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. El anillo arilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

55 El término "bencilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo fenilo. El anillo fenilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

60 El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).

65 Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" se pueden usar de manera indistinta y se refieren a grupos cíclicos que tienen al menos un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado y en donde uno o más de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene un heteroátomo preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. El anillo de dicho grupo que contiene un

heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y con la condición además de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible.

El anillo heterociclo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

Los grupos heterociclilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dihidroisindolilo y tetrahidroquinolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros y bicíclicos de 9 o 10 miembros, aromáticos, sustituidos o sin sustituir, que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo preferentemente 1,2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico son aromáticos y pueden contener solamente átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo bicíclicos deben incluir solamente anillos aromáticos. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes.

Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo y pirrolpiridilo.

Los términos "espirocarbociclo" o "espirocarbociclilo" se refieren a un grupo carbociclilo unido al resto molecular por un átomo de carbono en el anillo carbociclilo que está compartido con el resto molecular.

El término "espiroheterociclo" o "espiroheterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular por un átomo de carbono en el anillo heterociclilo que está compartido con el resto molecular.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Se puede emplear la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. En la técnica se conocen métodos de solvatación.

Además, los compuestos de fórmula (I), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de un compuesto de fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que se usa o se formula después tal como se describe en el presente documento. El presente documento contempla también dichos compuestos de fórmula (I) "sustancialmente puros" como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como un inhibidor para TNF α o eficaz para tratar o prevenir patologías autoinmunes y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiples y artritis reumatoide.

5 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

15 Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente habitualmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo (-CH₃) incluye también grupos metilo deuterados tales como -CD₃.

20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, el cual puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de fórmula (I) a administrar.

25 Dentro de esta invención se incluye también una clase de composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (denominados en conjunto en el presente documento materiales "transportadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, por vía mucosal o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse en forma de un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

40 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede proporcionar en forma de un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 45 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente en función del estado del paciente y de otros factores, pero, puede determinarse usando métodos rutinarios.

50 Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral mediante cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables al paladar, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

60 Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tal como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia y agentes lubricantes, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. De manera adicional, un comprimido puede estar sin recubrimiento o recubierto mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor

desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y acetato butirato de celulosa.

5 Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio y caolín.

10 Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

15 Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tal como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tal como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tal como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxietanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saporífero y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

20 Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de fórmula (I) o bien en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco o bien en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión oleosa agradable al paladar, se pueden añadir al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saporífero a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

30 Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes y agentes colorantes.

45 Una emulsión de al menos un compuesto de fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa se puede proporcionar por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de sorbitano y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

65 Los compuestos de fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, por vía subcutánea y/o por vía intramuscular mediante cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas

inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tal como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua y suspensiones acuosas u oleaginosas.

5 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones inyectables, estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles, usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados, para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla
10 de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo se puede administrar también mediante inyección en forma de una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

15 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan de manera convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio
20 de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

25 Una microemulsión de aceite en agua inyectable, estéril, puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la fórmula (I), que contiene la fase oleosa, con una mezcla de agua y glicerol y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

30 Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril se puede preparar de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butano diol y se puede preparar una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio de suspensión aceptable, no tóxico, estéril, tal como, por ejemplo, aceites no volátiles estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

35 Los transportadores, adyuvantes y vehículos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR® (BASF) un otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido
40 sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias con base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

50 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que incluyen el compuesto de fórmula (I). El envase puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o de plástico, tal como un paquete de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para su administración.

55 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención se pueden procesar de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y pastillas se pueden preparar también con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

65 Las cantidades de los compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de

administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de manera rutinaria usando métodos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente de entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y, a continuación, se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado entre cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad de TNF α . Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de TNF α .

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos tanto en una terapia independiente como en combinación con otras terapias que terapéuticamente podrían proporcionar un beneficio mayor. Las dolencias para las que los compuestos de la presente invención podrían ser beneficiosos incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

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

Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del

corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca) e infarto de miocardio.

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

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

10 Trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyendo trastornos proliferativos, en especial cáncer y complicaciones asociadas al cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares de cáncer incluyen neoplasia hematológica (incluyendo leucemia y linfoma) y neoplasia no hematológica (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mielóide o linfóide.

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares y trastornos oncológicos. Se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar un trastorno.

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TNF α . Se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar un trastorno.

Una realización proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso en terapia. En la presente realización, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

30 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. En la presente realización, el uso para la fabricación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria.

35 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. La presente realización puede incluir el uso para la fabricación de un medicamento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria.

40 La presente invención proporciona el uso de compuestos de Fórmula (I) como herramientas farmacológicas en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos o en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos. En una realización, los compuestos de Fórmula (I) son útiles como radioligandos o pueden acoplarse a un fluoróforo y utilizarse en ensayos para identificar compuestos farmacológicamente activos.

45 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad funcional de TNF α con valores de CI_{50} de menos de 10 μ M, por ejemplo, de 0,001 a menos de 10 μ M, medido mediante el ensayo HEK-Blue inducido por TNF. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad funcional de TNF α con valores de CI_{50} de menos de 1 μ M, por ejemplo, de 0,001 a menos de 1 μ M. Otros compuestos preferidos inhiben la actividad funcional del TNF α con valores de CI_{50} de 100 nM y menos, por ejemplo, de 1 a 100 nM.

50 Los ejemplos de los compuestos de fórmula (I), tal como se especifican en la sección de "Ejemplos" siguiente, se han ensayado en uno o más de los ensayos descritos a continuación.

55 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica. A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Para los expertos en la materia serán evidentes los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención. De manera adicional, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados. Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de preparaciones y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos

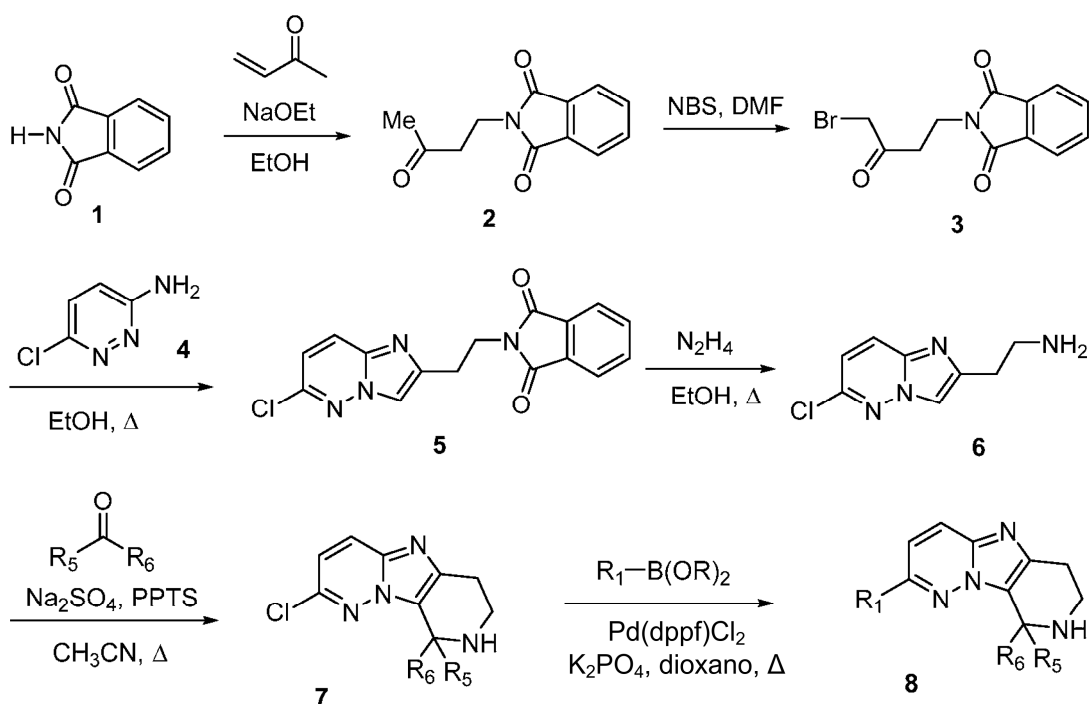
homoquirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos.

- 5 Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene *et al.* (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley and Sons (1999)).

20 El esquema 1 ilustra una síntesis general de imidazo[1,2-*b*]piridazinas de la estructura general 8. La reacción de la ftalimida (1) con metil vinil cetona en presencia de una base tal como etóxido sódico en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevadas proporciona el producto de acoplamiento 2. La bromación de 2 para proporcionar 3 se puede conseguir usando un reactivo de bromación adecuado tal como N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como DMF a temperatura ambiente. La condensación del bromuro 3 con la 6-cloropiridazin-3-amina (4) en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevada proporciona la imidazo[1,2-*b*]piridazina 5. Se puede conseguir la eliminación del grupo protector de ftalimida mediante reacción con hidrazina en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevadas para proporcionar la amina 6. La ciclación de la amina 6 en presencia de una cantidad en exceso del aldehído o una cetona $R_5-C(O)-R_6$ y un catalizador ácido tal como para-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo que contiene un reactivo de deshidratación tal como sulfato sódico anhidro, proporciona 7. Los compuestos 7 resultantes se pueden hacer reaccionar después con diferentes ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos ($R_1-B(OR)_2$) en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar, usando un catalizador de paladio tal como $Pd(dppf)Cl_2$, para sintetizar los compuestos 8, donde R_1 representa diversos grupos arilo y heteroarilo.

35

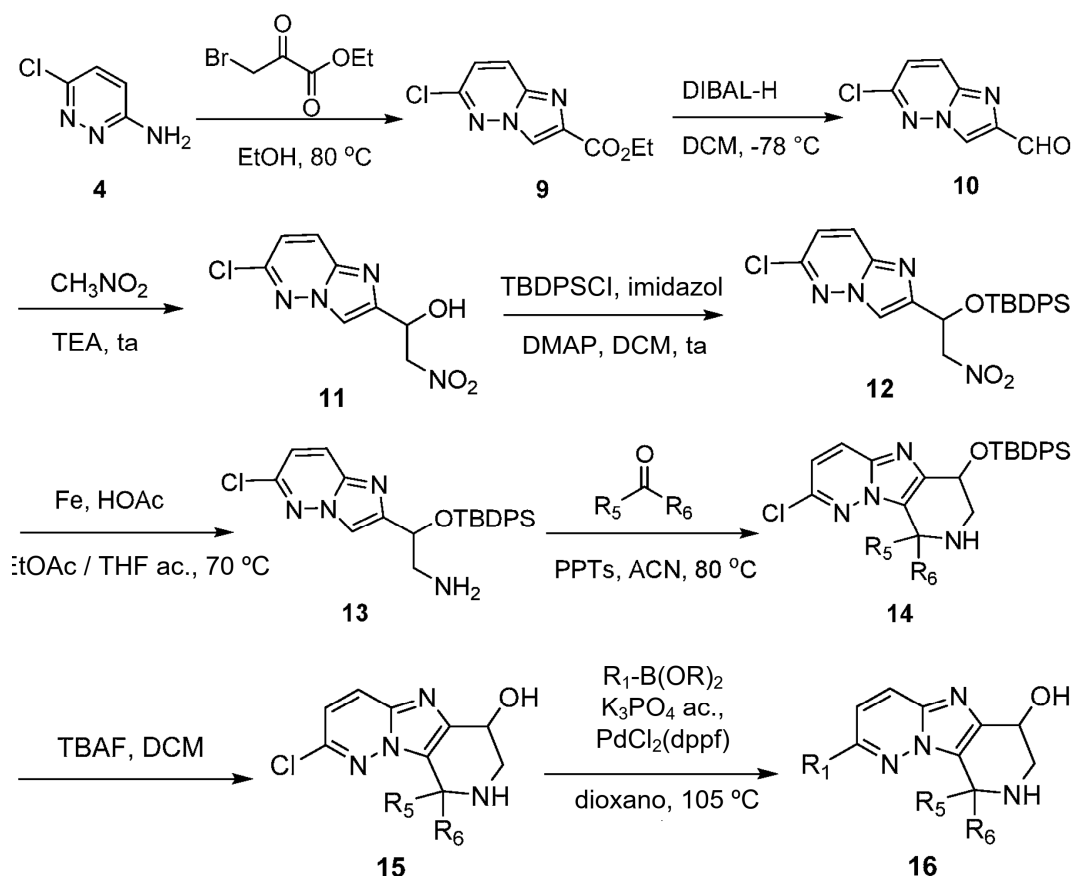
Esquema 1



- 40 El esquema 2 ilustra una síntesis general de imidazo[1,2-*b*]piridazinas de la estructura general 16. Comenzando con 6-cloropiridazin-3-amina (4) y haciéndolo reaccionar con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en un disolvente

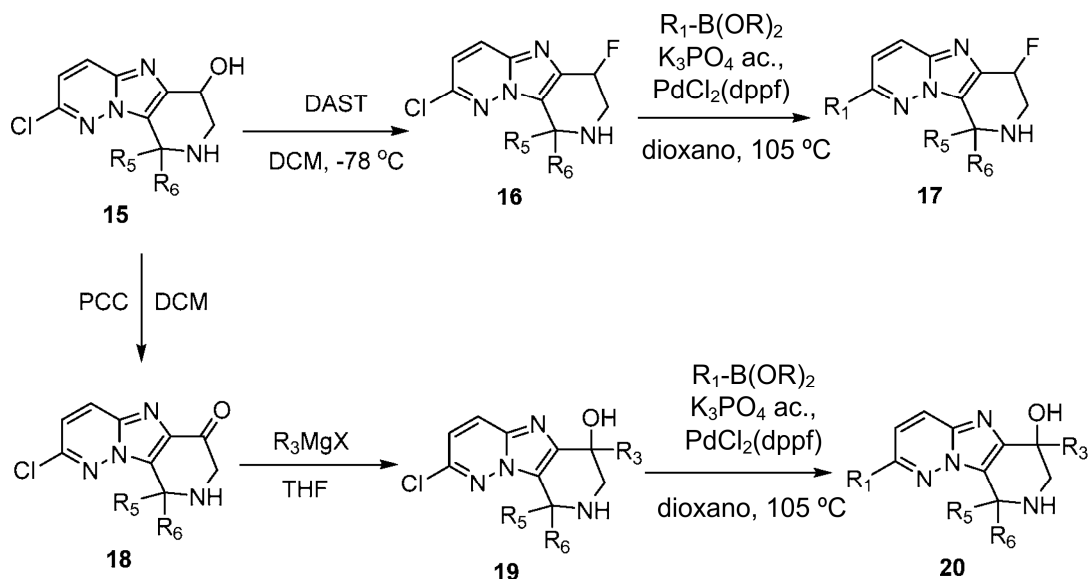
adecuado tal como etanol a temperatura elevada se proporciona el producto ciclado 9. La reducción del éster en 9 para proporcionar el aldehído 10 se puede conseguir usando un reactivo de reducción adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El aldehído 10 se puede hacer reaccionar con nitrometano en presencia de una base adecuada tal como trietilamina para proporcionar el alcohol 11. El alcohol 11 resultante se puede proteger con un reactivo tal como cloruro de *tert*-butildifenilsililo (TBDPSCI) en presencia de una base adecuada tal como imidazol en un disolvente tal como diclorometano para proporcionar el alcohol protegido 12. La reducción de 12 usando un agente de reducción tal como hierro en presencia de un ácido tal como ácido acético en disolventes tales como acetato de etilo/ THF acuoso en condiciones de calentamiento proporciona el producto de amina 13. El acoplamiento de la amina 13 con cetonas del tipo $\text{R}_5\text{-C(O)-R}_6$ y se puede realizar ciclación *in situ* en presencia de un catalizador ácido tal como PPTs en un disolvente tal como acetonitrilo en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos tricíclicos 14. La posterior desprotección de 14 usando fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente adecuado tal como THF proporciona el alcohol 15 que se puede acoplar después a ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos ($\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$) en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar, usando un catalizador de paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, para sintetizar los compuestos 16 donde R_1 representa diversos grupos arilo y heteroarilo.

Esquema 2



El esquema 3 ilustra una síntesis general de las imidazo[1,2-*b*]piridazinas de la estructura general 18 y 21. El alcohol intermedio 15 se puede hacer reaccionar con un agente de fluoración adecuado tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un disolvente adecuado tal como DCM para proporcionar el intermedio fluorado 17. El intermedio 17 se puede acoplar después a ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos ($\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$) en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar, usando un catalizador de paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, para sintetizar los compuestos 18 donde R_1 representa diversos grupos arilo y heteroarilo. Como alternativa, el alcohol intermedio 15 se puede hacer reaccionar con un agente de oxidación adecuado tal como clorocromato de piridinio (PCC) para proporcionar el intermedio de cetona 19 que se puede condensar con reactivos organometálicos adecuados tales como reactivos de Grignard representados por R_3MgX en un disolvente adecuado tal como THF, para proporcionar el intermedio de alcohol terciario 20. El intermedio 20 se puede acoplar después a ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos ($\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$) en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar, usando un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, para sintetizar los compuestos 21 donde R_1 representa diversos grupos arilo y heteroarilo.

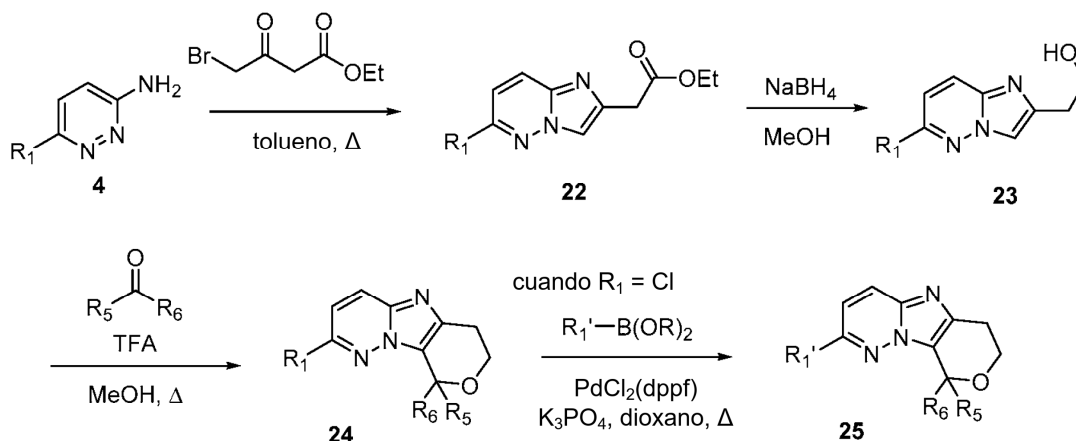
Esquema 3



El esquema 4 ilustra una síntesis general de imidazo[1,2-b]piridazinas de la estructura general 24 y 25. La reacción de 4 con 4-bromo-3-oxobutanoato de etilo en un disolvente adecuado tal como tolueno a temperatura elevada proporciona la imidazo[1,2-b]piridazina 22. La reducción de 22 para proporcionar el alcohol 23 se puede conseguir usando un agente de reducción adecuado tal como borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como metanol a temperatura ambiente. La reacción del alcohol 23 con un exceso del aldehído o una cetona [R₅-C(O)-R₆] en presencia de un catalizador ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente adecuado tal como metanol a temperaturas elevadas proporciona los productos ciclados 24. Cuando R₁ es un grupo cloro, los compuestos 24 resultantes se pueden hacer reaccionar después con diferentes ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos (R₁'-B(OR)₂) en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar, usando un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf), para sintetizar los compuestos 25, donde R₁' representa diversos grupos arilo y heteroarilo.

15

Esquema 4



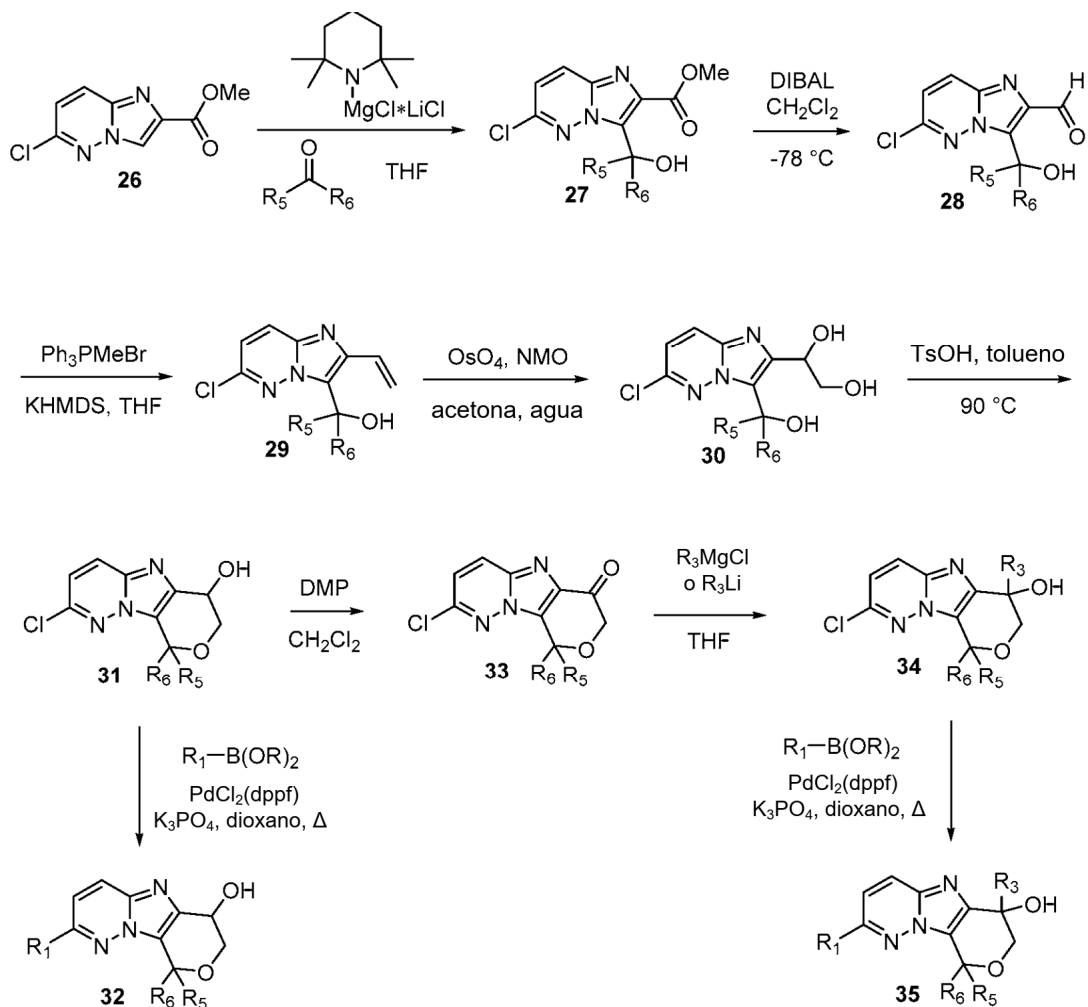
El esquema 5 ilustra una síntesis general de imidazo[1,2-b]piridazinas de la estructura general 32 y 35. El tratamiento de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de metilo (26) con dicloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ida de litio y magnesio da como resultado magnesiación regioselectiva (Clososki, G. C. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46:7681 (2007)). El posterior acoplamiento *in situ* con aldehído o cetona [R₅-C(O)-R₆] puede proporcionar el compuesto 27. El grupo éster en 27 se puede reducir para dar el aldehído 28 usando condiciones tales como hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano. El aldehído 28 puede reaccionar con un iluro que se puede generar tratando bromuro de metiltrifenilfosfonio con una base tal como bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs) en un disolvente tal como THF para proporcionar el alqueno 29. La dihidroxilación de 29 se puede conseguir usando condiciones tales como tetraóxido de osmio y N-metilmorfolin-N-óxido en disolventes tales como acetona y agua. El tratamiento del diol 30 resultante con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente tal como tolueno, a temperatura elevada, puede proporcionar el compuesto tricíclico 31. El compuesto resultante 31 puede reaccionar con distintos ácidos borónicos o ésteres de ácido borónicos (R₁-B(OR)₂) en condiciones de acoplamiento de Suzuki, usando un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf), para sintetizar los compuestos 32, donde R₁ representa diversos grupos

30

arilo y heteroarilo. También se puede oxidar el alcohol 31 a la cetona 33 en condiciones tales como peryodinano de Dess-Martin en diclorometano. El tratamiento de 33 con un reactivo de Grignard (R_3MgCl) o un reactivo de organolitio (RLi) proporciona el alcohol terciario 34, que se puede convertir en el compuesto 35 en condiciones de acoplamiento de Suzuki similares a la síntesis de 32.

5

Esquema 5



10 Abreviaturas

AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
h	hora u horas
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
CL/EM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
MeOH	metanol
min	minuto o minutos
mmol	milimol o milimoles

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -óxido
RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear
PCC	clorocromato de piridinio
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II);
Pd(Ph ₃ P) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
PPTs	<i>para</i> -toluenosulfonato de piridinio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPSC1	cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplos

5 Los ejemplos siguientes ilustran las realizaciones particulares y preferidas de la presente invención. Las abreviaturas y símbolos químicos, así como las abreviaturas y símbolos científicos, tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique de otro modo. Las abreviaturas adicionales empleadas en los ejemplos y en cualquier otro lugar en la presente solicitud se han definido anteriormente. Los intermedios comunes son generalmente útiles para la preparación de más de un ejemplo y se identifican secuencialmente (por ejemplo, Intermedio 1, Intermedio 2, etc.) y se abrevian como Int. 1, Int. 2, etc. Los compuestos de los ejemplos se identifican por el ejemplo y etapa en los que se prepararon (por ejemplo, "1-A" representa el ejemplo 1, etapa A) o con el ejemplo solamente cuando el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "1" representa el compuesto del título del ejemplo 1). En algunos casos, se describen preparaciones alternativas de intermedios o ejemplos. Frecuentemente, los químicos expertos en la técnica de síntesis pueden concebir preparaciones alternativas que pueden basarse deseablemente en una o más consideraciones tales como tiempo de reacción más corto, materiales de partida menos costosos, facilidad de operación, susceptibilidad a catálisis, evitación de reactivos tóxicos, accesibilidad a instrumentación especializada y número disminuido de etapas lineales, etc. El propósito de describir preparaciones alternativas es para posibilitar más la preparación de los ejemplos de esta invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales en los ejemplos y reivindicación indicados se pueden sustituir con reemplazos bioisostéricos conocidos en la técnica, por ejemplo, el reemplazo de un grupo ácido carboxílico con un resto tetrazol o fosfato.

20 Condiciones de HPLC

25 Condición A: Columna: YMC COMBISCREEN® ODS-A 4,6 × 50 mm (4 min.); Gradiente lineal del disolvente B del 0 al 100 % durante 4 min con una parada de 1 min al 100 % de B; visualización de UV a 220 nm; Disolvente A = MeOH al 10 %, H₂O al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %; Disolvente B = MeOH al 90 %, H₂O al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %; Caudal: 4 ml/min.

30 Condición B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos de B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min.

35 Condición C: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos de B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min.

40 Condición D: Columna: XBridge Phenyl, 4,6 × 150 mm, 3,5 μ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 10-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 1 ml/min.

45 Condición E: Columna: ZORBAX® CN, 4,6 × 150 mm, 5 μ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 10-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 1 ml/min.

Condición F: Columna: SunFire C18, 4,6 × 150 mm, 3,5 μ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 10-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 1 ml/min.

Condición G: Columna: Ascentis Express C18 (4,6 × 50) mm, 2,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos; Caudal: 4,00 ml/min.

Condición H: Columna: Ascentis Express C18 (2,1 × 50) mm, 2,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 0-100 % durante 3,4 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

50 Condición I: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 × 50) mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 2-98 % durante 1 minutos, después una parada de 0,5 minutos de B al 98 %; Caudal: 0,80 ml/min.

Condición J: Columna: XBridge Phenyl, 3,0 × 150 mm, 3,5 μ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al

0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 10-100 % durante 12 minutos, después una parada de 3 minutos de B al 100 %; Caudal: 1 ml/min.

Condición K: Columna: PHENOMENEX® Kinetex, C18 (2,1 × 50) mm, 2,6 μ; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 0-100 % durante 1,5 minutos, después una parada de 0,5 minutos de B al 100 %; Caudal: 1 ml/min.

Condición L: Columna: SunFire C18, 3,0 × 150 mm, 3,5 μ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 10-100 % durante 12 minutos, después una parada de 3 minutos de B al 100 %; Caudal: 1 ml/min.

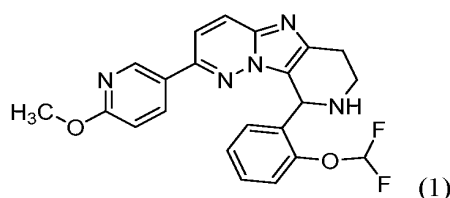
Condición M: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 2-98 % durante 1 minuto, después una parada de 0,75 minutos de B al 98 %; Caudal: 0,8 ml/min.

Condición N: Columna: YMC Pro C18 S5 ODS 4,6 × 50 mm; Gradiente lineal del disolvente B del 0 al 100 % durante 4 min con una parada de 1 min al 100 % de B; visualización de UV a 220 nm; Disolvente A = MeOH al 10 %, H₂O al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %; Disolvente B = MeOH al 10 %, H₂O al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %; Caudal: 4 ml/min.

Condición O: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos de B al 100 %; Caudal: 1,0 ml/min.

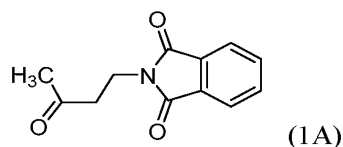
20 Ejemplo 1

(+/-)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina



25

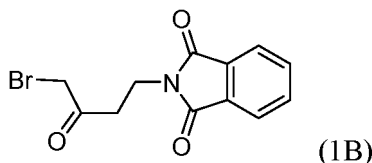
Intermedio 1A: 2-(3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona



30 A una suspensión de isoindolin-1,3-diona (5,00 g, 34,0 mmol) y but-3-en-2-ona (2,38 g, 34 mmol) en acetato de etilo (40 ml) se le añadió etóxido sódico (0,116 g, 1,699 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se recogió en DCM (300 ml) y se lavó con NaOH acuoso 1 N (50 ml × 6). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona (2,15 g, 9,90 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño.

35 LC/MS (M+H): 218,2; Tiempo de retención de la LC: 1,857 min (HPLC analítica método N); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,85 (dd, J=5,4, 3,0 Hz, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 4,07-3,89 (m, 2H), 2,98-2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

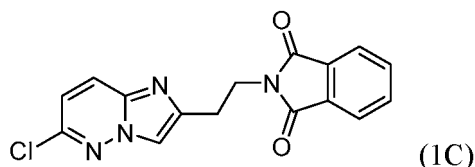
40 Intermedio 1B: 2-(4-bromo-3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona



45 A una suspensión fría de 2-(3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona (2,12 g, 9,76 mmol) en MeOH (25 ml) a 0 °C se le añadió bromo (1,006 ml, 19,52 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó inicialmente con H₂SO₄ ac. 10 M (15 ml). Una vez que el intermedio de metil éter dejó de ser visible mediante LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con más agua (20 ml). El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó al aire sobre el filtro para proporcionar 2-(4-bromo-3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona (2,13 g, 7,19 mmol, 73,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

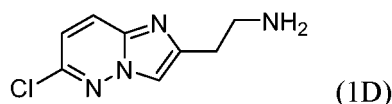
LC/MS (M+H débil): 295,9; Tiempo de retención de la LC: 2,148 min (HPLC analítica método N); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,86 (dd, J=5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,73 (dd, J=5,5, 3,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13 (t, J=7,2 Hz, 2H).

5 Intermedio 1C: 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona



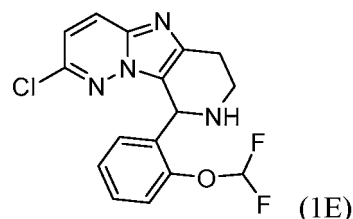
10 Una suspensión de 2-(4-bromo-3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona (1,0 g, 3,38 mmol) y 6-cloropiridazin-3-amina (0,437 g, 0,43 mmol) en etanol (5 ml) en un vial de reacción se calentó a 75 °C detrás de un escudo de explosión. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol para proporcionar un sólido de color blanco, que se suspendió con NaHCO₃ acuoso durante 1 h. El sólido se recogió y se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,962 g, 2,94 mmol, 87 % de rendimiento). Tiempo de retención de la LC 2,55 min. (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 327.

15 Intermedio 1D: 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etan-1-amina



20 A una suspensión de 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona (960 mg, 2,94 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (735 mg, 14,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h tiempo durante el cual la solución se tornó transparente inicialmente, seguido de la formación de un precipitado de color blanco. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con más etanol. El filtrado que contenía el producto se concentró para proporcionar un aceite de color castaño claro, que se trituró con DCM y se filtró otra vez lavando la torta de filtro con más DCM. El filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color casi blanco en forma de producto puro como 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etan-1-amina (356 mg, 1,810 mmol, 62 % de rendimiento). Tiempo de retención de LC 0,39 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 197.

30 Intermedio 1E: (+/-)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina



35 A una solución de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etan-1-amina (100 mg, 0,509 mmol), 2-(difluorometoxi)benzaldehído (105 mg, 0,610 mmol) y sulfato sódico anhidro (361 mg, 2,54 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se le añadió PPTs (958 mg, 3,81 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante ~ 5 min. y después se calentó a 80 °C en un recipiente durante ~16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite transparente, que se repartió entre EtOAc (60 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color castaño. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (cartucho de gel de sílice de 4 g) usando inicialmente mezclas de EtOAc/hexano seguidas de un gradiente lineal de DCM/MeOH, proporcionó un aceite incoloro como (+/-)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido-[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (78 mg, 0,22 mmol, 44 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ 7,84 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07 (td, J= 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,82 (dd, J= 7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,30-2,94 (m, 4H). Tiempo de retención de la LC: 1,73 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 351.

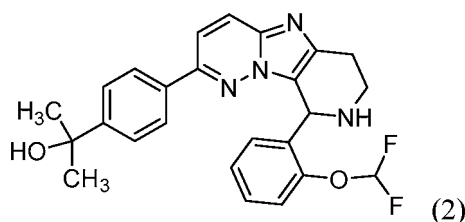
Ejemplo 1

Se cargó un recipiente de reacción con (+/-)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (15 mg, 0,043 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (8,50 mg, 0,056 mmol), fosfato potásico tribásico acuoso 2 M (0,064 ml, 0,128 mmol) y dioxano (0,3 ml). La mezcla resultante se desoxigenó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante ~ 5 min. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (1,565 mg, 2,138 μmol), se tapó el recipiente y la mezcla se calentó a 90 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: B al 10-50 % durante 19 minutos, después una parada de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

El material se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 30 × 150 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 10-60 % durante 20 minutos, después una parada de 2 minutos de B al 100 %; Caudal: 40 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrifuga para proporcionar 6,8 g (38 %) de (+/-)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 1H), 8,09 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,90 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,21-3,00 (m, 2H), 2,98-2,76 (m, 2H). Tiempo de retención de la LC: 1,12 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 424.

Ejemplo 2

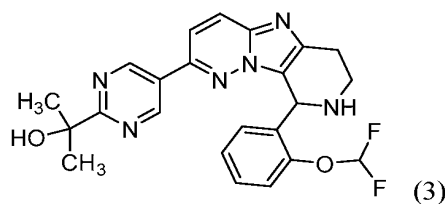
(+/-)-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol



El ejemplo 2 se preparó de acuerdo con el método general descrito para el ejemplo 1 en la última etapa, usando (+/-)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina para producir (+/-)-2-(4-(9-(2-(difluoro-metoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (18 mg, 0,040 mmol, 77 % de rendimiento). LC/MS (M+H): 451; Tiempo de retención de la LC: 1,00 min (E). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J= 73,2 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,73-3,51 (m, 2H), 3,29 (dt, J= 17,0, 5,9 Hz, 1H), 3,16 (dt, J= 17,0, 5,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 6H).

Ejemplo 3

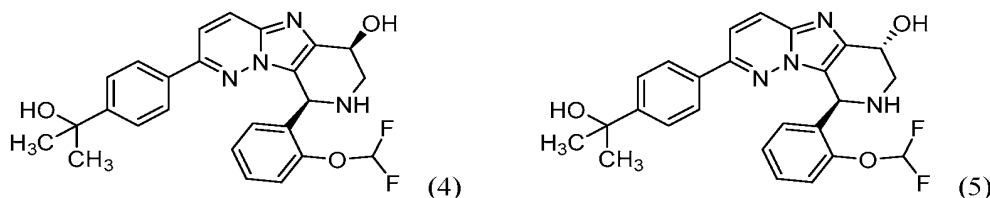
(+/-)-2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol



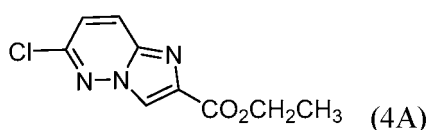
El ejemplo 3 se preparó de acuerdo con el método general descrito para el ejemplo 1 en la última etapa, usando (+/-)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina para producir (+/-)-2-(5-(9-(2-(difluoro-metoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (13 mg, 0,029 mmol, 56 % de rendimiento). LC/MS (M+H): 453; Tiempo de retención de la LC: 1,29 min (E); RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 2H), 8,16 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,41-7,19 (m, 3H), 7,16-7,01 (m, 1H), 6,90 (d, J=6,9 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,19-2,98 (m, 2H), 2,97-2,79 (m, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplos 4 y 5

5 (+/-)-*cis* y *trans*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol

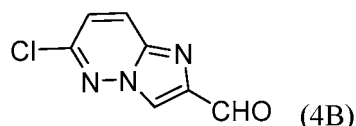


10 Intermedio 4A: 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo



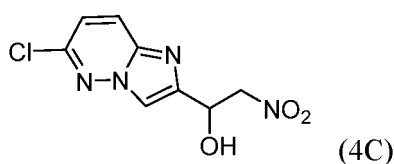
15 A una suspensión de 6-cloropiridazin-3-amina (10,00 g, 77 mmol) en etanol (30 ml) a 0 °C se le añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (20,07 g, 93 mmol) en etanol (5 ml) mediante una pipeta. Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min, después se calentó a 80 °C durante 30 min. para dar una solución transparente. Después de calentar durante 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado sólido resultante se recogió y se lavó con etanol frío para proporcionar un sólido de color beis. El sólido se suspendió en NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó durante 30 min. antes de recoger el sólido por filtración al vacío. La torta de filtro se aclaró con agua, se secó sobre el filtro y se secó otra vez al vacío para proporcionar un sólido de color castaño como 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo (8,8 g, 39,0 mmol, 51 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d₃): δ 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,49 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, J=7,1 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 2,29 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 226/228 (~3:1).

25 Intermedio 4B: 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído



30 A una solución transparente de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo (2,95 g, 13,07 mmol) en diclorometano (40 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de DIBAL-H en tolueno (19,61 ml, 19,61 mmol) gota a gota durante ~20 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante una adición lenta gota a gota de 10 ml de etanol seguido de agitación continuada a -78 °C durante 45 min. El baño de refrigeración se reemplazó con un baño de hielo a 0 °C y la mezcla se agitó durante una 1 h más, seguido de dilución con 150 ml de EtOAc. La mezcla se vertió después en NaHCO₃ acuoso saturado frío (60 ml) con agitación a 0 °C, seguido de calentamiento a temperatura ambiente. Se añadió CELITE® (10 g) y la mezcla se filtró a través del CELITE® y la torta de filtro se aclaró vigorosamente con varias porciones de EtOAc templado. El filtrado resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar un sólido de color castaño como 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído (2,16 g, 11,9 mmol, 91 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d₃): δ 10,22-10,10 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (dd, J=9,6, 0,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J=9,5 Hz, 1H). Tiempo de retención de LC 1,11 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 182.

Intermedio 4C: (+/-)-1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-nitroetan-1-ol



45 A una suspensión de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído (2,85 g, 15,7 mmol) en nitrometano (25 ml) se le añadió TEA (3,72 ml, 26,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura

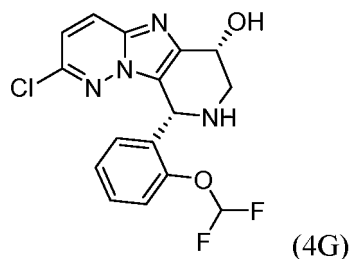
porción acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color castaño como el producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice de 4 g y un gradiente lineal de mezclas de Hex/EtOAc para proporcionar una mezcla diastereomérica ~ 1:2 de (+/-)-*cis* y *trans*-6-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (1,12 g, 1,851 mmol, 64,7 % de rendimiento), respectivamente. Tiempo de retención de la LC 3,56 y 3,72 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 605.

Los diastereómeros puros se podrían resolver por cromatografía SFC usando las condiciones siguientes: Columna preparativa: 4-etilpiridina (5×25 cm, 5 μm, # 16664); presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 40 °C; Caudal: 250 ml/min; Fase móvil: CO₂/MeOH con NH₄OH al 0,1 % (90/10); Longitud de onda del detector: 220 nm; Programa de separación: inyección apilada; Inyección: 0,5 ml con tiempo del ciclo: 2,5 min; Preparación de la muestra: 1,05 g / 20 ml de MeOH, 52,5 mg/ml; Rendimiento: 630 mg/h.

15 Intermedio 4F: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,06 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J*=7,9, 1,6 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J*=7,9, 1,6 Hz, 2H), 7,57-7,39 (m, 6H), 7,31 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,25 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,11-6,70 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,09 (t, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,07 (dd, *J*=13,8, 4,3 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J*=13,7, 3,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H). Tiempo de retención de LC 3,72 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 605.

20 Intermedio 5F: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,02 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 4H), 7,50-7,31 (m, 7H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,01 (td, *J*=7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,16-6,73 (m, 1H), 6,55 (dd, *J*=7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,81-5,72 (m, 1H), 5,09 (t, *J*=3,2 Hz, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 9H). Tiempo de retención de LC 3,56 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 605.

25 Intermedio 4G: (+/-)-*cis*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



A una solución de (+/-)-*cis*-6-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-cloro-9-(2-(difluoro-metoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (269 mg, 0,445 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió TBAF (1,0 en THF) (0,667 ml, 0,667 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante ~ 15 h. Después, la mezcla se concentró y se recogió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho de gel de sílice de 4 g y un gradiente lineal de DCM/MeOH. Las fracciones que contenían el producto principal se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco como (+/-)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido-[4',3':4,5]imidazo[1,2-b] piridazin-6-ol (156 mg, 0,425 mmol, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d₃): δ 7,88 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,95-6,53 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,99 (s a, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 1,48 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 367.

Ejemplo 4

Un recipiente de reacción se cargó con (+/-)-*cis*-6-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-cloro-9-(2-(difluoro-metoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b] piridazina (10 mg, 0,027 mmol), ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (6,38 mg, 0,035 mmol), solución acuosa 2 M de fosfato potásico tribásico (0,041 ml, 0,082 mmol) y dioxano (0,3 ml). La mezcla resultante se desoxigenó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante ~ 5 min, después se añadió PdCl₂(dppf) (0,998 mg, 1,363 μmol), el recipiente se tapó y la mezcla se calentó a 105 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro Millipore (0,45 μm) y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 10-50 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min para proporcionar después de concentrar fracciones que contenían el producto (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,02 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,99 (dd, *J*=14,2, 4,8 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H). Tiempo de retención de la LC 1,41 min (método E). LC/MS (M+H): 467.

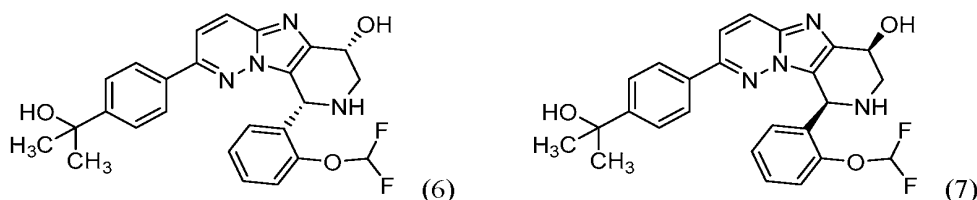
Ejemplo 5

El ejemplo 5 se preparó a partir de *trans*-6-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina de acuerdo con el método general descrito en el ejemplo 4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,43-7,09 (m, 1H), 7,06 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,37 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,74 (s a, 1H), 3,13 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 2,85 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 6H). Tiempo de retención de la LC 1,44 min (método E). LC/MS (M+H): 467.

Ejemplos 6 y 7

Cis-(6R,9R)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol y

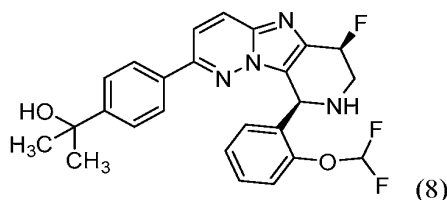
cis-(6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



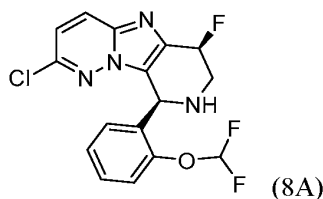
El *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol racémico se resolvió en sus enantiómeros usando cromatografía SFC en las condiciones siguientes: Instrumento: Berger Prep SFC MGII; Columna: Chiral AD 25 × 3 cm ID, 5 μm; Caudal: 85,0 ml/min; Fase móvil: 85/15 CO₂/MeOH con dietilamina al 0,1 %; Longitud de onda del detector: 220 nm; Preparación de muestra y volumen de inyección: 2000 μl de 9,1 mg disueltos en 2,5 ml de MeOH.

Ejemplo 8

(+/-)-*cis*-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol



Intermedio 8A: (+/-)-*cis*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina



A una solución de (+/-)-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (231 mg, 0,63 mmol, preparado de acuerdo con el método general para el intermedio 4G) en DCM (5 ml) a -78 °C se le añadió DAST (0,42 ml, 3,15 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 h a -78 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de carbonato sódico acuoso al 20 % (p/p, 10 ml) a esta temperatura y se agitó durante 30 min. seguido de calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (15 ml × 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho de gel de sílice de 4 g y un gradiente lineal de Hex/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto principal se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco (69 mg, 8,14 μmol,

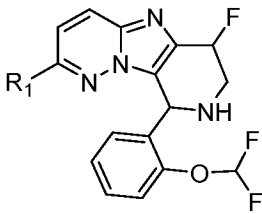
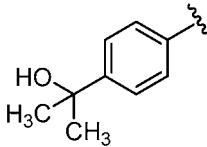
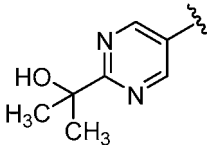
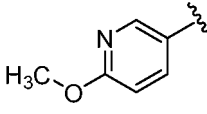
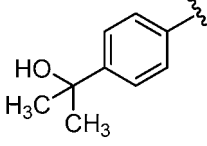
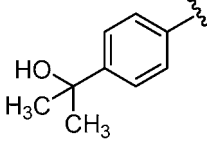
26 % de rendimiento) como (+/-)-*cis*-2-(4-((6*S*,9*S*)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,98 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,01 (td, *J*=7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,96-6,55 (m, 1H), 6,42 (dd, *J*=7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,93 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 5,75-5,53 (m, 1H), 3,43 (td, *J*=14,9, 2,1 Hz, 1H), 3,28-3,08 (m, 1H). Tiempo de retención de LC 1,49 min (HPLC analítica método A). LC/MS (M+H): 369.

Ejemplo 8

El ejemplo 8 se preparó a partir de (+/-)-*cis*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-*b*]piridazina y ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico usando el método tal como se describe para el ejemplo 4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,45-7,10 (m, 3H), 7,01 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 5,83 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 5,75-5,55 (m, 1H), 3,35-3,00 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). Tiempo de retención de la LC 1,50 min (método E). LC/MS (M+H): 469.

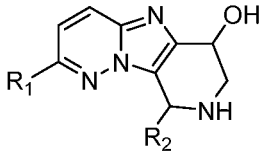
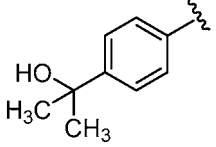
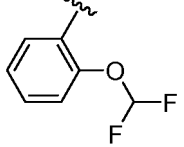
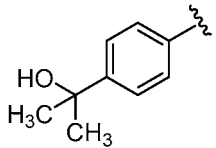
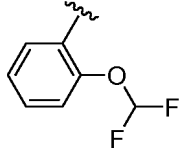
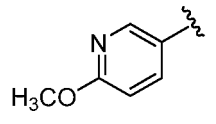
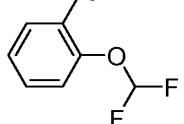
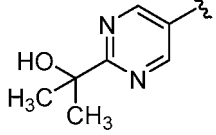
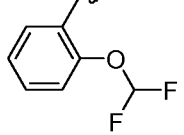
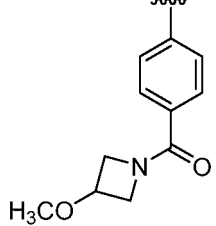
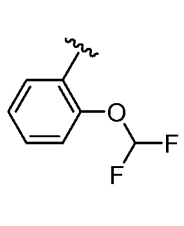
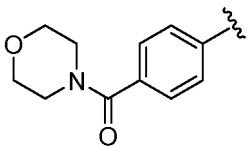
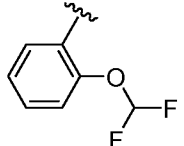
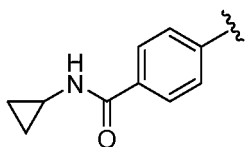
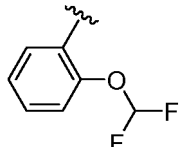
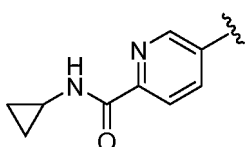
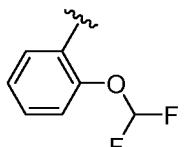
Los ejemplos siguientes de la tabla 1 se prepararon de manera similar al ejemplo 8.

Tabla 1

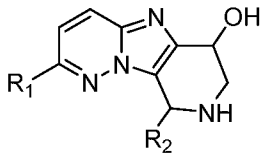
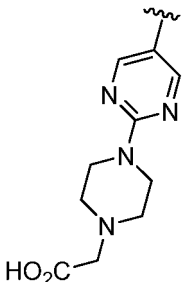
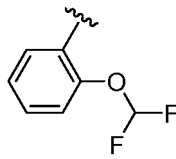
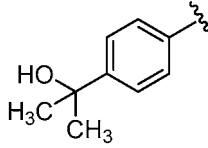
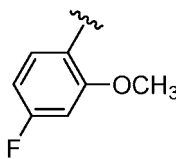
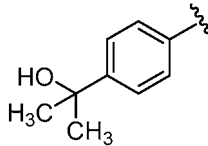
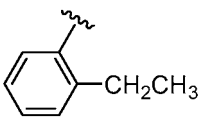
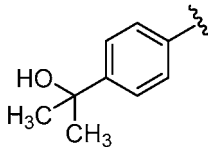
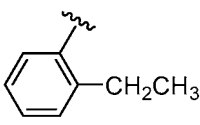
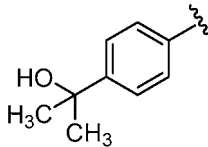
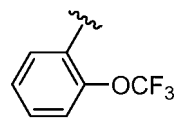
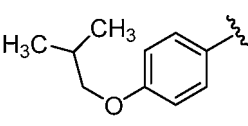
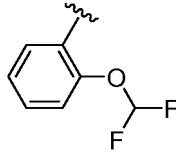
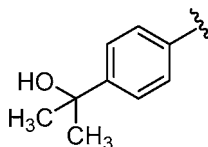
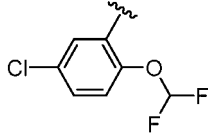
				
N.º de Ej.	Isómero	R ¹	Tr (min) [Método]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
9	(+/-)- <i>trans</i>		1,32 [E]	469
10	(+/-)- <i>cis</i>		1,32 [E]	471
11	(+/-)- <i>cis</i>		1,65 [E]	442
12	<i>cis</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)		1,56 [E]	469
13	<i>cis</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)		1,50 [E]	469

Los ejemplos siguientes de la tabla 2 se prepararon de manera similar a los ejemplos 4 y 5. Los enantiómeros, donde se observaron, se resolvieron usando las condiciones de los ejemplos 6 y 7.

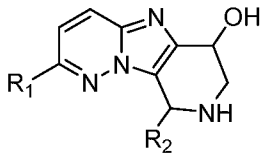
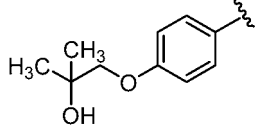
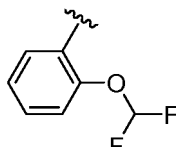
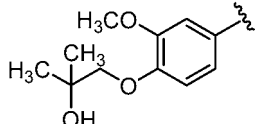
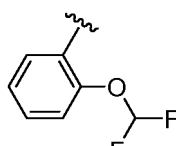
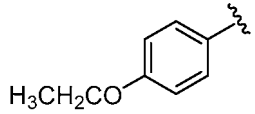
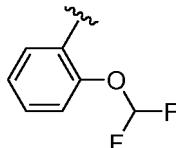
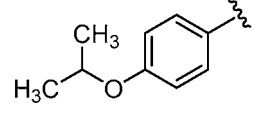
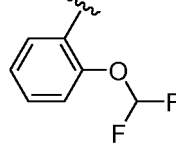
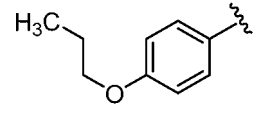
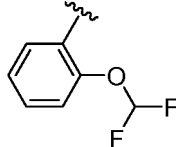
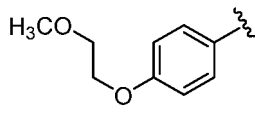
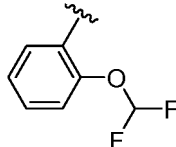
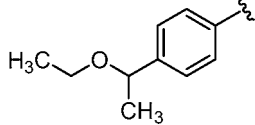
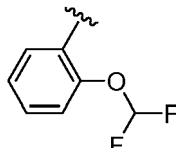
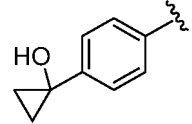
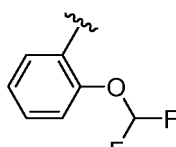
Tabla 2

					
N.º de ej.	Isómero	R ¹	R ²	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
14	<i>trans</i> -(6R,9S)			1,30 [E]	467
15	<i>trans</i> -(6S,9R)			1,31 [E]	467
16	<i>cis</i> -(6R,9S)			1,37 [E]	440
17	~ 1:2 mezcla diast.			1,10/1,13 [E]	469
18	~ 1:2 mezcla diast.			1,28 [E]	522
19	~ 1:2 mezcla diast.			1,12/1,14 [E]	522
20	~ 1:2 mezcla diast.			0,88/0,90 [E]	492
21	~ 1:2 mezcla diast.			0,89/0,92 [E]	493

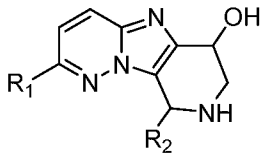
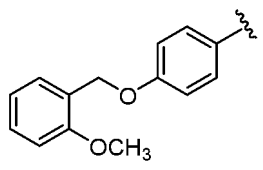
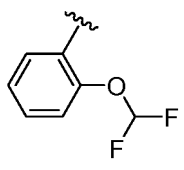
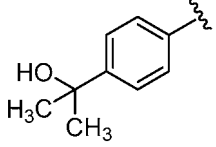
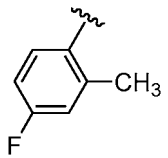
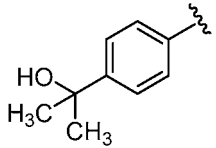
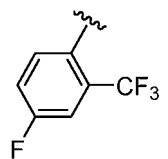
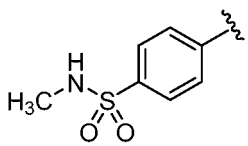
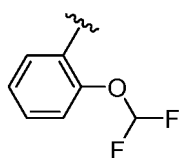
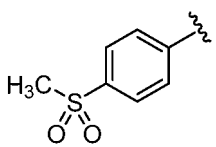
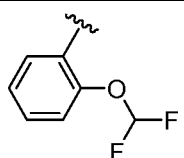
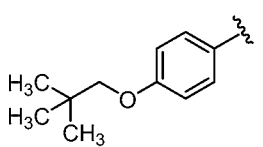
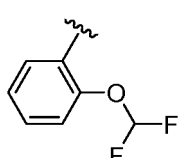
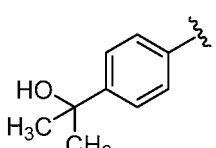
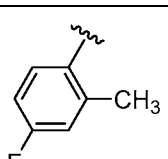
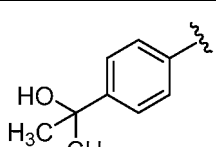
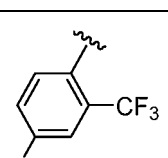
(continuación)

					
N.º de ej.	Isómero	R ¹	R ²	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
22	~ 1:2 mezcla diast.			0,73/0,77 [E]	553
23	(+/-)-trans			1,08 [O]	449
24	(+/-)-trans			1,07 [O]	429
25	(+/-)-cis			1,21 [O]	429
26	~ 1:2 mezcla diast.			1,07/1,09 [O]	485
27	(+/-)-cis			1,98 [E]	481
28	(+/-)-trans			1,12 [O]	502

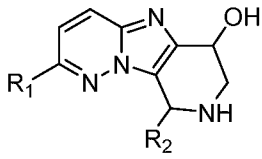
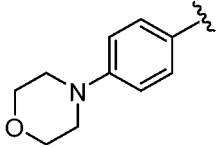
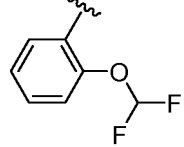
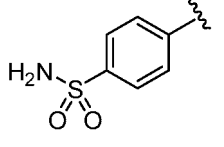
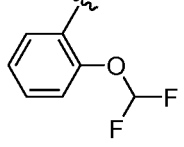
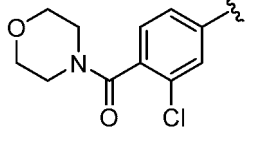
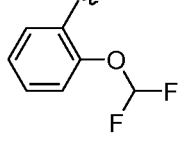
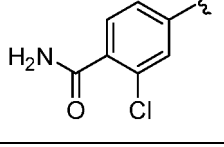
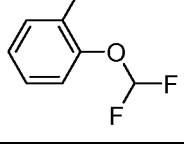
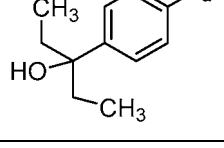
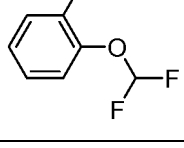
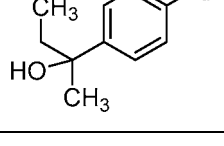
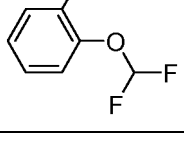
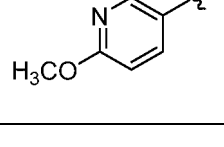
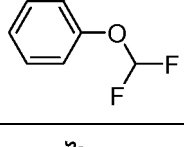
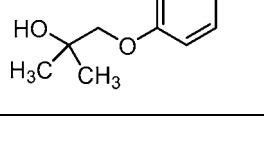
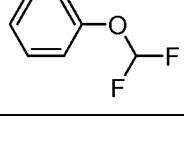
(continuación)

					
N.º de ej.	Isómero	R ¹	R ²	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
29	(+/-)-cis			1,35 [E]	497
30	(+/-)-cis			1,31 [E]	527
31	(+/-)-cis			1,64 [E]	453
32	(+/-)-cis			1,84 [E]	467
33	(+/-)-cis			1,94 [E]	467
34	(+/-)-cis			1,65 [E]	483
35	(+/-)-cis			1,84 [E]	481
36	(+/-)-cis			1,62 [E]	465

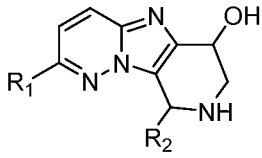
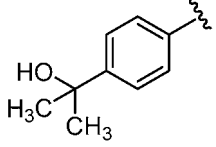
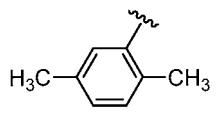
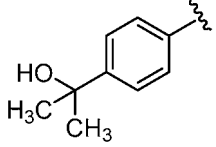
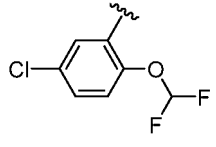
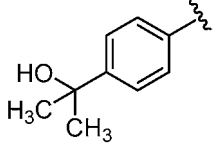
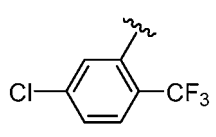
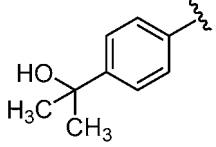
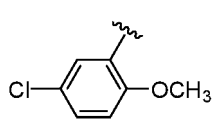
(continuación)

					
N.º de ej.	Isómero	R ¹	R ²	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
37	(+/-)-cis			2,10 [E]	545
38	(+/-)-trans			1,19 [O]	433
39	(+/-)-cis			1,23 [O]	487
40	(+/-)-cis			1,31 [E]	502
41	(+/-)-cis			1,29 [E]	487
42	(+/-)-cis			2,01 [E]	495
43	(+/-)-cis			1,51 [E]	494
44	(+/-)-trans			1,18 [E]	488

(continuación)

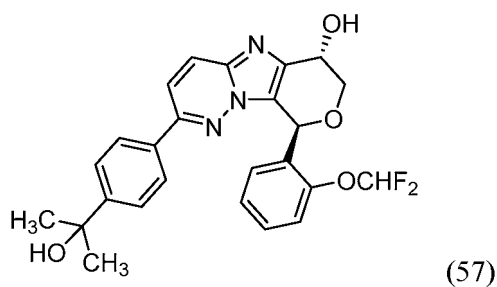
					
N.º de ej.	Isómero	R ¹	R ²	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
45	(+/-)-cis			1,42 [E]	495
46	(+/-)-cis			1,23 [E]	488
47	(+/-)-cis			1,71 [E]	557
48	(+/-)-cis			1,51 [E]	487
49	(+/-)-cis			1,18 [E]	496
50	(+/-)-cis			1,63 [E]	482
51	(+/-)-trans			1,04/1,24 [E]	440
52	(+/-)-trans			1,45/1,30 [E]	498

(continuación)

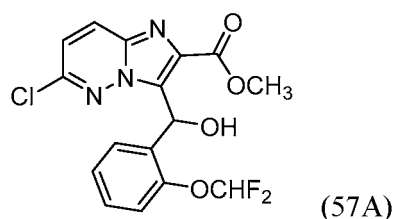
					
N.º de ej.	Isómero	R ¹	R ²	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
53	(+/-)-trans			1,30 [O]	430
54	(+/-)-cis			1,12 [O]	502
55	(+/-)-trans			1,33 [O]	504
56	(+/-)-trans			1,29 [O]	466

Ejemplo 57

5 *Rac*-(6*S*,9*S*)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-7,9-dihidro-6*H*-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



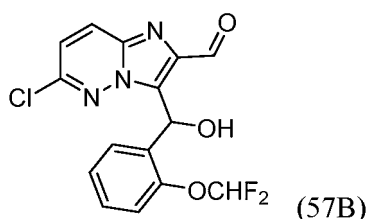
10 Intermedio 57A: 6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)-metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de metilo



Una solución transparente, de color castaño claro, de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo (6,5 g,

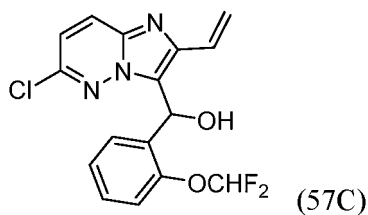
28,8 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona/hielo seco, para formar una suspensión de color castaño claro. Se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano 1 M/tolueno de dicloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ida de litio y magnesio (36,0 ml, 36,0 mmol) para general una solución transparente, de color castaño claro. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h, se añadió una solución de 2-(difluorometoxi)benzaldehído (5,21 g, 30,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h. La reacción se interrumpió con metanol (10 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. El precipitado de color pardo se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-60 % en hexanos, dio 6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de metilo (2,40 g, 22 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 284,1; Tiempo de retención de la HPLC: 0,81 min (HPLC analítica método C); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,09 (dd, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 6,74-6,17 (m, 1H), 5,78 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

15 Intermedio 57B: 6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído



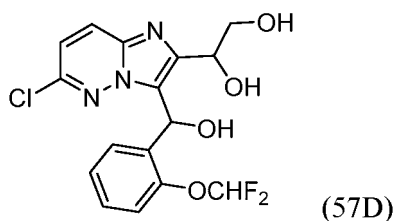
Se añadió gota a gota una solución en diclorometano 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio (7,04 ml, 7,04 mmol) a una mezcla en agitación de 6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de metilo (900 mg, 2,35 mmol) en diclorometano (30 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 2 h más a esa temperatura, la reacción se interrumpió con sulfato sódico decahidrato (10 g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con diclorometano (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, dio 6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído (410 mg, 49 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 354,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,78 min (HPLC analítica método C); RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,31 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 7,41-7,24 (m, 2H), 7,17-6,95 (m, 2H), 6,81 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H).

30 Intermedio 57C: (6-cloro-2-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)(2-(difluorometoxi)fenil)metanol

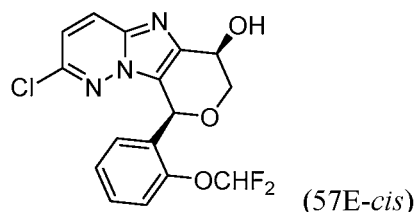
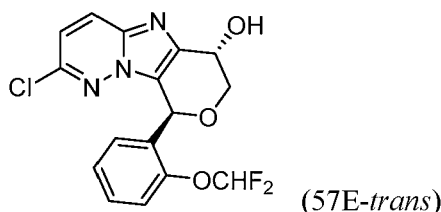


Se añadió gota a gota una solución en tolueno 0,5 M de KHMDS (6,03 ml, 3,01 mmol) a una mezcla en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (994 mg, 2,78 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de 6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído (410 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-70 % en hexanos, dio (6-cloro-2-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)(2-(difluorometoxi)fenil)metanol (265 mg, 65 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 352,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,81 min (HPLC analítica método C); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,83 (m, 2H), 7,40-7,14 (m, 3H), 7,08 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,71-6,26 (m, 1H), 6,10 (dd, $J=17,4, 1,7$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=11,1, 1,8$ Hz, 1H).

45 Intermedio 57D: 1-(6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etan-1,2-diol



Se añadió una solución al 2,5 % de 2-propanol de tetraóxido de osmio (0,139 ml, 0,011 mmol) y NMO (195 mg, 1,66 mmol) a una mezcla de (6-cloro-2-vinylimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)(2-(difluorometoxi)fenil)metanol (195 mg, 0,554 mmol) en acetona (6 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado (2 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, dio 1-(6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etan-1,2-diol (97 mg, 45 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 386,1; Tiempo de retención de la HPLC: 0,67 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05-7,96 (m, 1H), 7,92-7,71 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 3H), 7,22-6,98 (m, 1H), 6,86-6,35 (m, 2H), 4,94 (dd, J=7,5, 4,6 Hz, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H). Intermedios *57E-trans* y *57E-cis*: *Trans*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol y *cis*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



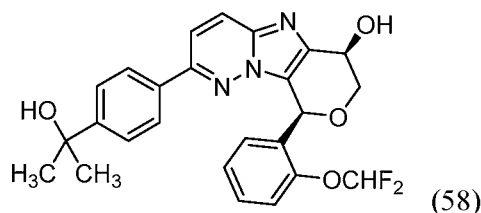
Una mezcla de 1-(6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etan-1,2-diol (90 mg, 0,233 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (4,44 mg, 0,023 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía de fluidos supercríticos (columna de 4-etilpiridina, 35 °C, CO₂/MeOH (90/10)) dio *cis*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (20 mg, 23 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 368,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,78 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,44 (td, J=7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,16-6,72 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H). También se obtuvo *trans*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (30 mg, 35 % de rendimiento): CL/EM (M+1): 368,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,76 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,14 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,11-6,67 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,94 (t, J=3,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, J=12,2, 3,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=12,2, 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo 57

Una mezcla de *trans*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (6 mg, 0,016 mmol), ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (3,52 mg, 0,020 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,66 mg, 3,26 μmol) y fosfato potásico acuoso 2,0 M (0,016 ml, 0,033 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) se desgasificó con nitrógeno en un recipiente cerrado herméticamente y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 25-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar *rac*-(6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (2,6 mg, 34 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 468,1; HPLC TR=1,48 min (HPLC analítica método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,42-7,20 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,87 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,73 (dd, J=11,9, 5,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 6H).

Ejemplo 58

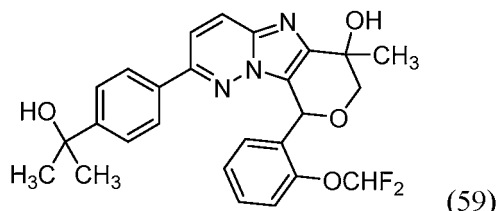
Cis-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



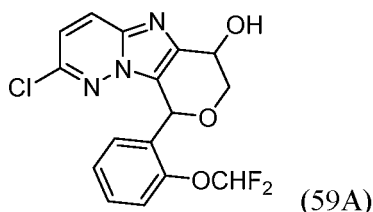
- El ejemplo 58 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación del intermedio 57F. Se trató *cis*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (6 mg, 0,016 mmol) con ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (3,52 mg, 0,020 mmol) para proporcionar *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (1,8 mg, 24 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 468,1; HPLC TR=1,46 min (HPLC analítica método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,41-7,22 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,70 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,04 (s a, 2H), 1,42 (s, 6H).

Ejemplo 59

- 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol

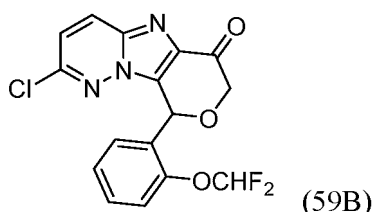


- Intermedio 59A: 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



- Una mezcla de 1-(6-cloro-3-((2-(difluorometoxi)fenil)(hidroxi)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etan-1,2-diol (90 mg, 0,233 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (4,44 mg, 0,023 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, dio 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (60 mg, 70 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 368,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,78 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,44 (td, J=7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,16-6,72 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H).

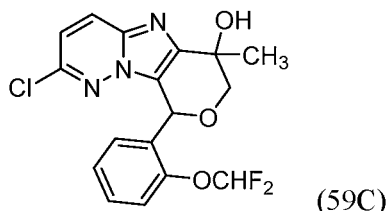
Intermedio 59B: 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6(9H)-ona



- Se añadió peryodinano de Dess-Martin (69,2 mg, 0,163 mmol) a una mezcla de 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (40 mg, 0,109 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado (1

ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-80 % en hexanos, dio 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6(9H)-ona (30 mg, 75 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 366,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,83 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06-7,95 (m, 1H), 7,49-7,34 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,24-7,07 (m, 2H), 7,01 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,85-6,39 (m, 2H), 4,49-4,26 (m, 2H).

Intermedio 59C: 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



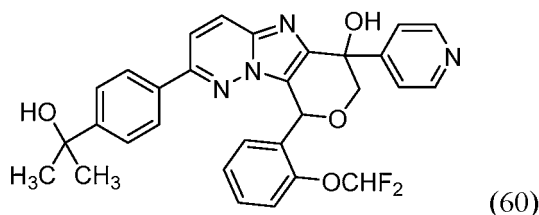
Se añadió una solución en éter 3,0 M de bromuro de metilmagnesio (0,027 ml, 0,082 mmol) a una mezcla de 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ona (10 mg, 0,027 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C. Después de agitar a esa temperatura durante 30 minutos, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado (1 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, dio 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol en forma de una mezcla 3:2 de dos diastereómeros (6 mg, 58 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 382,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,80 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20-7,93 (m, 1H), 7,57-7,37 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 2H), 7,16 (dd, J=7,6, 6,5 Hz, 1H), 7,05-6,65 (m, 2H), 6,54-6,38 (m, 1H), 4,06-3,73 (m, 2H), 1,67 (d, J=15,5 Hz, 3H).

Ejemplo 59

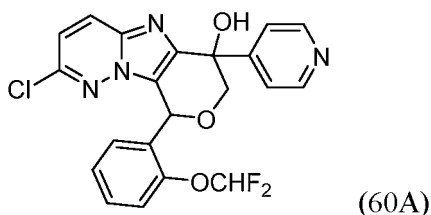
El ejemplo 59 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación del ejemplo 57. Se trató 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metil-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (6 mg, 0,016 mmol) con ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (3,39 mg, 0,019 mmol) para proporcionar 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol en forma de una mezcla 3:2 de dos diastereómeros (4,6 mg, 49 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 482,1; TR de la HPLC = 0,74 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46-8,22 (m, 1H), 8,20-8,01 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 2H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,32-7,14 (m, 2H), 7,12-6,68 (m, 1H), 6,53 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,24-3,86 (m, 2H), 1,86-1,65 (m, 3H), 1,55 (d, J=2,6 Hz, 6H).

Ejemplo 60

9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-(piridin-4-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



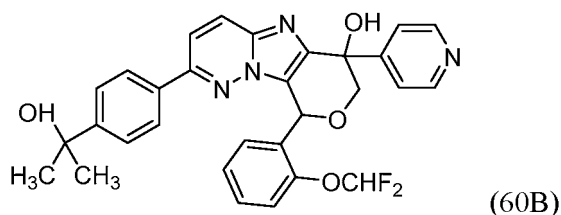
Intermedio 60A: 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-(piridin-4-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



Se añadió una solución en hexanos 1,0 M de n-butillitio (0,051 ml, 0,082 mmol) a una mezcla de 4-yodopiridina

(16,7 mg, 0,082 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos, a la mezcla resultante se le añadió una solución de 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ona (10 mg, 0,027 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se inactivó con metanol (0,5 ml), se calentó a temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano, dio 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-(piridin-4-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol en forma de una mezcla 4:1 de dos diastereómeros (6 mg, 49 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 445,1; Tiempo de retención de la HPLC: 0,67 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61-8,50 (m, 2H), 8,04 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,21 (td, J=7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 1H), 7,00-6,67 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H).

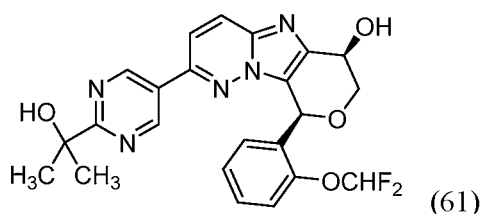
Intermedio 60B: 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-(piridin-4-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



Siguiendo condiciones similares a las descritas para la preparación del ejemplo 57, se trató 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (6 mg, 0,013 mmol) con ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (2,91 mg, 0,016 mmol) para proporcionar 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-(piridin-4-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol en forma de una mezcla 4:1 de dos diastereómeros (3,6 mg, 37 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 545,3; TR de la HPLC = 0,69 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (d, J=54 Hz, 2H), 8,55-8,20 (m, 2H), 8,11-7,98 (m, 1H), 7,91-7,79 (m, 1H), 7,73-7,48 (m, 5H), 7,42-7,21 (m, 3H), 6,91-6,55 (m, 2H), 4,44-4,12 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 6H).

Ejemplo 61

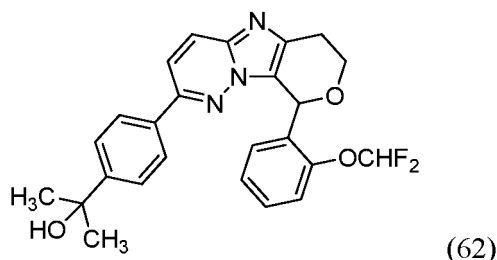
Cis-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



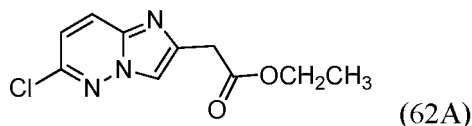
El ejemplo 61 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del ejemplo 57: Se trató *cis*-2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (8 mg, 0,022 mmol) con 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (6,90 mg, 0,026 mmol) para proporcionar *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (1,0 mg, 10 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 470,1; HPLC TR=1,18 min (HPLC analítica método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s a, 2H), 8,39-8,22 (m, 1H), 7,94-7,81 (m, 1H), 7,55-6,98 (m, 6H), 6,36 (s a, 1H), 4,88-4,69 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 1,49 (s a, 6H).

Ejemplo 62

2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol



Intermedio 62A: 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)acetato de etilo



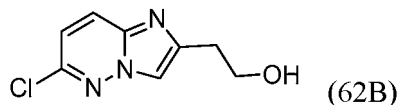
5

Una mezcla de 6-cloropiridazin-3-amina (1,01 g, 7,80 mmol) y 4-bromo-3-oxobutanoato de etilo (2,12 g, 10,1 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con hidróxido sódico acuoso 1,0 N (8 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con de cero a 60% de acetato de etilo en hexanos, dio el 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)acetato de etilo deseado (805 mg, 43 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 240,0; Tiempo de retención de la HPLC: 0,69 min (HPLC analítica método C); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (d, J=0,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=9,5, 0,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,21 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H).

10

15

Intermedio 62B: 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etanol



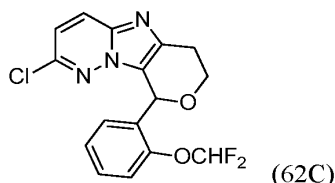
20

Se añadió borohidruro sódico (339 mg, 8,97 mmol) a una mezcla de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)acetato de etilo (430 mg, 1,794 mmol) en etanol (5 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, dio el 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etanol deseado (130 mg, 37 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 198,1; Tiempo de retención de la HPLC: 0,45 min (HPLC analítico método C). La RMN indicó que contenía ~30 % de impurezas. El material impuro se convirtió en la etapa siguiente sin más purificación.

25

30

Intermedio 62C: 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina



Una mezcla de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)etanol (105 mg, 0,531 mmol), 2-(difluorometoxi)benzaldehído (137 mg, 0,797 mmol), *p*-toluenosulfonato de piridinio (1001 mg, 3,98 mmol) y sulfato sódico (377 mg, 2,66 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 80 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano, dio la 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina deseada (48 mg, 26 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 351,9; Tiempo de retención de la HPLC: 0,83 min (HPLC analítico método C). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,11 (m, 3H), 7,13-6,60 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,22 (dt, J=11,6, 5,1 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J=11,8, 7,4, 4,4 Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 1H).

35

40

Ejemplo 62

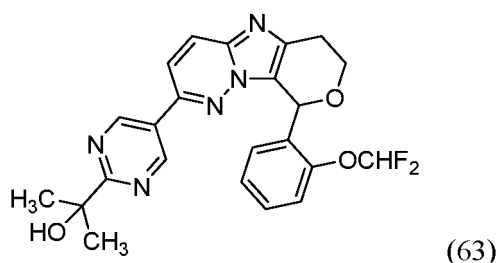
45

Una mezcla de 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (10 mg,

0,028 mmol), ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il) fenil)borónico (6,14 mg, 0,034 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,64 mg, 5,69 μmol) y fosfato potásico acuoso 2,0 M (0,028 ml, 0,057 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) se desgasificó con nitrógeno en un recipiente cerrado herméticamente y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MMS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 25-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar 2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (11,8 mg, 90 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 452,0; TR de la HPLC = 1,60 min (HPLC analítica método B). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,41-7,22 (m, 2H), 7,22-7,06 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,18 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,11 (d, J=16,6 Hz, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,42 (s, 6H).

15 Ejemplo 63

2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol



20

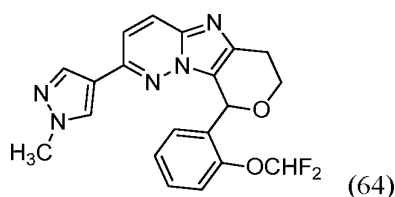
Siguiendo un procedimiento similar al de la etapa D del ejemplo 11, se trató 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (12 mg, 0,034 mmol) con 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (10,8 mg, 0,041 mmol) para proporcionar 2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (5,7 mg, 35 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 454,0; TR de la HPLC = 1,17 min (HPLC analítica método B). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 2H), 8,28 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 1H), 7,37-6,96 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,18 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,96 (d, J=16,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 6H).

25

Ejemplo 64

30

9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina



35

Siguiendo un procedimiento similar al de la etapa D del ejemplo 11, se trató 2-cloro-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (12 mg, 0,034 mmol) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (8,52 mg, 0,041 mmol) para proporcionar 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (9,2 mg, 65 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 398,0; TR de la HPLC = 1,08 min (HPLC analítica método B). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13-7,96 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,20-7,02 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,88 (d, J=16,2 Hz, 1H).

40

ENSAYOS BIOLÓGICOS

45

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ilustrados, que siguen, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

50

Ensayo HEK-Blue inducido por TNF o CD40L

En placas de ensayo (Labcyte, n.º de cat. LP-0200) se sembraron compuestos de ensayo diluidos en serie en DMSO

5 a concentraciones finales que varían de 0,004 μM a 25 μM . Luego se añadió a la placa de ensayo TNF α (concentración final de 0,5 ng/ml) o CD40L (concentración final de 30 ng/ml) en tampón de ensayo [DMEM, 4,5 g/l de glucosa (Gibco, cat. 21063-029), FBS al 10 % (Sigma, F4135), Penicilina-estreptomicina al 1 % (Gibco, Cat. 15140-122), Anti-Anti al 1 % (Gibco, Cat. 15240-112) y L-glutamina 2 mM (Gibco, cat. 25030-081)]. Después de una preincubación de 30 minutos a 37 °C y 5 % de CO₂, las células HEK-Blue-CD40L (InvivoGen, n.º cat. Código hkb-cd40) que contienen un gen indicador de fosfatasa alcalina secretada dirigida por NF- κ B se sembraron en la placa de ensayo a una densidad de 20.000 células por pocillo. A continuación, esta placa se incubó durante 18 horas a 37 °C y 5 % de CO₂. La expresión de fosfatasa alcalina secretada se midió usando QUANTI-Blue (InvivoGen, n.º cat. Código rep-qb1) de acuerdo con las especificaciones del fabricante y la placa de ensayo se leyó en un PerkinElmer Envision a 620 nm.

15 Los datos de inhibición para el compuesto de ensayo para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de inhibición del compuesto de ensayo (100 % = inhibición máxima). Los valores de CI₅₀ se determinaron después de corregir según el fondo [(lectura de muestra - media de control bajo)/(media de control alto - media de control bajo)] donde el control bajo es DMSO sin estimulación y el control alto es DMSO con estimulación. La CI₅₀ se define como la concentración del compuesto de ensayo que produce el 50 % de la inhibición y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos.

20 La Tabla 3 enumera los valores de CI₅₀ medidos en el ensayo de HEK-Blue inducido por TNF para los Ejemplos 1 a 64 de la presente invención. Los resultados en la Tabla 3 se documentan como: "A" representa un valor de CI₅₀ de menos de 1 μM , "B" representa un valor de CI₅₀ en el intervalo de 1 μM a menos de 10 μM ; y "C" representa un valor de CI₅₀ en el intervalo de 10 μM a 25 μM . Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica en los ejemplos 1 a 64, presentaron valores de CI₅₀ medidos en el ensayo de HEK-Blue inducido por TNF de 25 μM o menos.

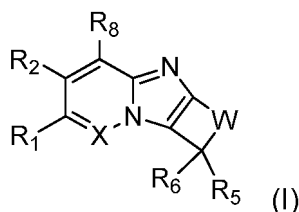
25

Tabla 3

N.º de Ej.	Valor de la CI ₅₀ en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF	N.º de Ej.	Valor de la CI ₅₀ en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF
1	A	33	A
2	A	34	B
3	B	35	B
4	A	36	B
5	B	37	B
6	A	38	B
7	B	39	A
8	A	40	B
9	B	41	B
10	B	42	A
11	C	43	B
12	A	44	A
13	A	45	B
14	B	46	B
15	B	47	B
16	B	48	C
17	B	49	B
18	C	50	B
19	B	51	C
20	C	52	B
21	B	53	B
22	B	54	B
23	B	55	B
24	A	56	B
25	B	57	B
26	A	58	A
27	B	59	B
28	B	60	B
29	B	61	C
30	B	62	A
31	B	63	A
32	B	64	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

X es N;

10 W es:

(i) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{2-5}$;

(ii) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_y$; o

(iii) $-\text{Y-(CR}_3\text{R}_3)_{2-3}\text{-Y-}$, $-\text{CR}_3\text{R}_3\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$ o $-\text{Y-(CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-CR}_3\text{R}_3$;

15

cada Y es independientemente O, NR_4 o S(O)_p ;

x es cero, 1, 2, 3 o 4;

y es cero, 1, 2, 3 o 4, con la condición de que (x+y) sea 1, 2, 3 o 4;

20

R_1 es H, R_{1a} , haloalquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} sustituido con de cero a 6 R_{1a} , alquinoilo C_{2-6} sustituido con de cero a 4 R_{1a} , $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});

25

R_2 es H, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} sustituido con de cero a 6 R_{1a} , $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S(O)}_p\text{R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});

30

cada R_3 es independientemente H, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C(O)R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C(O)OR}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C(O)NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC(O)R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC(O)NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC(O)OR}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C(O)R}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C(O)OR}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C(O)NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{S(O)}_p\text{R}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S(O)}_p\text{R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S(O)}_p\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); o dos R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O , C=NOR_b , un grupo espirocarbociclilo o un grupo espiroheterociclilo;

35

cada R_4 es independientemente H, alquilo C_{1-6} sustituido con de cero a 6 R_{1a} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido con de cero a 6 R_{1a} , $-\text{C(O)R}_b$, $-\text{C(O)NR}_c\text{R}_c$, $-\text{C(O)OR}_b$, $-\text{S(O)}_2\text{R}_b$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{S(O)}_2\text{OR}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});

40

R_5 es $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-10 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}) o $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});

R_6 es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espirocarbociclilo de 5 a 6 miembros o un anillo espiroheterociclilo, cada uno sustituido con de cero a 6 R_{5a} ;

45

cada R_{5a} se selecciona independientemente entre H, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ; o dos R_{5a} unidos a los átomos de carbono adyacentes del anillo espirocarbocíclico o del anillo espiroheterocíclico, forman un anillo benzo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, dicho benzo sustituido con de cero a 4 R_f ; o dos R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono del anillo espirocarbocíclico o del anillo espiroheterocíclico, forman $=\text{O}$;

50

R_8 es H, halo, $-\text{CN}$, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} ;

cada R_{1a} es independientemente F, Cl, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} sustituido con de cero a 6 R_a , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 6 R_a , alcoxi C_{1-6} sustituido con de cero a 6 R_a , haloalcoxi C_{1-3} , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_a , arilo sustituido con de cero a 6 R_a , heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 6 R_a , $-\text{OCH}_2$ (arilo sustituido con de cero a 6 R_a), $-\text{C(O)R}_b$, $-\text{C(O)OR}_b$, $-\text{C(O)NR}_c\text{R}_c$, $-\text{OC(O)R}_b$, $-\text{OC(O)NR}_c\text{R}_c$, $-\text{OC(O)OR}_d$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_b\text{C(O)R}_d$, $-\text{NR}_b\text{C(O)OR}_d$, $-\text{NR}_b\text{S(O)}_p\text{R}_d$, $-\text{NR}_b\text{C(O)NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_b\text{S(O)}_p\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{S(O)}_p\text{R}_b$, $-\text{S(O)}_p\text{NR}_c\text{R}_c$ o $-\text{C(O)NR}_b(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_c\text{R}_c$;

55

cada R_a es independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , $-\text{C(O)OH}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)}$ (alquilo C_{1-3}), $-\text{C(O)O}$ (alquilo C_{1-4}), $-\text{OC(O)}$ (alquilo C_{1-3}), $-\text{NH}$ (alquilo C_{1-3}), $-\text{N}$ (alquilo C_{1-3})₂, $-\text{C(O)NH}$ (alquilo C_{1-3}), $-\text{OC(O)NH}$ (alquilo C_{1-3}),

- NHC(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(=NH)(NH₂), carbociclilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo mono o bicíclico, -O(arilo), -O(bencilo), -O(heterociclilo), -S(alquilo C₁₋₃), -S(arilo), -S(heterociclilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heterociclilo), S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heterociclilo), -NHS(O)₂(arilo), -NHS(O)₂(heterociclilo), -NHS(O)₂NH(arilo), -NHS(O)₂NH(heterociclilo), -NH(aril)-NH(heterociclilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(heterociclilo), -OC(O)(arilo), -OC(O)(heterociclilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -OC(O)O(alquilo C₁₋₃), -OC(O)O(arilo), -OC(O)O(heterociclilo), -OC(O)NH(arilo), -OC(O)NH(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂(arilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂NH(arilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂NH(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)NH(arilo), -(CH₂)₀₋₃C(O)NH(heterociclilo), -OC(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -OC(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)O(arilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)O(heterociclilo), -C(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -C(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -NHS(O)₂N(alquil C₁₋₃)(arilo), -NHS(O)₂N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -NHP(O)₂N(alquil C₁₋₃)(arilo), -NHC(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -NHC(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂N(alquil C₁₋₃)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)S(O)₂N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)N(alquil C₁₋₃)(arilo), -N(alquil C₁₋₃)C(O)N(alquil C₁₋₃)(heterociclilo) o -Si(alquil C₁₋₃)₃; cada R_b es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f; cada R_c es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f o cuando se unen al mismo nitrógeno, dos R_c junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con R_g; cada R_d es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f; cada R_e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_f, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_f, arilo sustituido con de cero a 3 R_f o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_f; cada R_f es independientemente H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_a, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_a, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R_a, arilo sustituido con de cero a 3 R_a o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_a; cada R_g es independientemente H, F, -OH, -CN, alquilo C₁₋₃, -CF₃ o fenilo; cada p es independientemente cero, 1 o 2; y cada r es independientemente cero, 1, 2, 3 o 4.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:
 W es -(CR₃R₃)₂-, -Y-CR₃R₃- o -CR₃R₃-Y-.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:
 W es -(CR₃R₃)₃-, -Y-(CR₃R₃)₂-, -CR₃R₃-Y-CR₃R₃- o -(CR₃R₃)₂-Y-.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:
 W es -(CR₃R₃)₄-, -Y-(CR₃R₃)₃-, -CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₂-, -(CR₃R₃)₂-Y-CR₃R₃-, -(CR₃R₃)₃-Y- o -Y-(CR₃R₃)₂-Y-.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:
 W es -(CR₃R₃)₅-, -Y-(CR₃R₃)₄-, -CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₃-, -(CR₃R₃)₂-Y-(CR₃R₃)₂-, -(CR₃R₃)₃-Y-CR₃R₃-, -(CR₃R₃)₄-Y-, -Y-(CR₃R₃)₃-Y-, -CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₂-Y- o -Y-(CR₃R₃)₂-Y-CR₃R₃-.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que cada R₃ es independientemente H, F, -OH, -CH₃, -CF₃ o piridinilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:
 W es -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH(OH)CH₂O-, -C(CH₃)(OH)CH₂O-, -C(OH)(piridinil)CH₂O-, -CH₂CH₂NH-, -CHFCH₂NH- o -CH(OH)CH₂NH-;
 R₁ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₂CH₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂(metoxifenilo), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)(morfolinilo), -C(O)(metoxiazetidinilo), -C(O)NH(ciclopropilo), hidroxiciclopropilo, morfolinilo y carboximetil piperazinilo;
 R₂ es H;

R₅ es fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂ y -OCF₃;

R₆ es H o -CH₃; y

R₈ es H.

5

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, um tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde dicho compuesto es: (+/-)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (1); (+/-)-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (2); (+/-)-2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (3); (+/-)-*cis* y *trans*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (4 y 5); *cis*-(6R,9R)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (6); *cis*-(6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (7); (+/-)-*cis*-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (8); (+/-)-*trans*-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (9); (+/-)-*cis*-2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (10); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (11); *cis*-(1S,4S)-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (12); *cis*-(1R,4R)-2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (13); *trans*-(6R,9R)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (14); *trans*-(6S,9R)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (15); *cis*-(6R,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (16); 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (17); (4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona (18); (4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)(morfolino)metanona (19); N-ciclopropil-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzamida (20); N-ciclopropil-5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)picolinamida (21); ácido 2-(4-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acético (22); (+/-)-*trans*-9-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (23); (+/-)-*trans*-9-(2-etilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (24); (+/-)-*cis*-9-(2-etilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (25); 2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (26); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-isobutoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (27); (+/-)-*trans*-9-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (28); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (29); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (30); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-etoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (31); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (32); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-propoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (33); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (34); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(1-etoxietil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (35); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(1-hidroxiciclopropil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (36); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-((2-metoxibencil)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (37); (+/-)-*trans*-9-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (38); (+/-)-*cis*-9-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (39); (+/-)-*cis*-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-metilbencenosulfonamida (40); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (41); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(neopentiloxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (42); (+/-)-*cis*-9-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (43); (+/-)-*trans*-9-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (44); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-morfolinofenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (45); (+/-)-*cis*-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzenosulfonamida (46); (+/-)-*cis*-(2-cloro-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)(morfolino)metanona (47); (+/-)-*cis*-2-cloro-4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzamida (48); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(3-hidroxi-pentan-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (49); (+/-)-*cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxibutan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (50); (+/-)-*trans*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-

- 5 tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (51); (+/-)-*trans*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (52); (+/-)-*trans*-9-(2,5-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (53); (+/-)-*cis*-9-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (54);
- 10 (+/-)-*trans*-9-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (55); (+/-)-*trans*-9-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (56); rac-(6S,9S)-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (57); *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (58);
- 15 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (59); 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-(piridin-4-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (60); *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (61); *cis*-9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-6,9-dihidro-7H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (61); 2-(4-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil)propan-2-ol (62); 2-(5-(9-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (63) o 9-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]imidazo[1,2-b]piridazina (64).
- 20 9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en terapia.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en terapia en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.
- 30 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome periódico asociado al receptor del TNF, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

FIG. 1

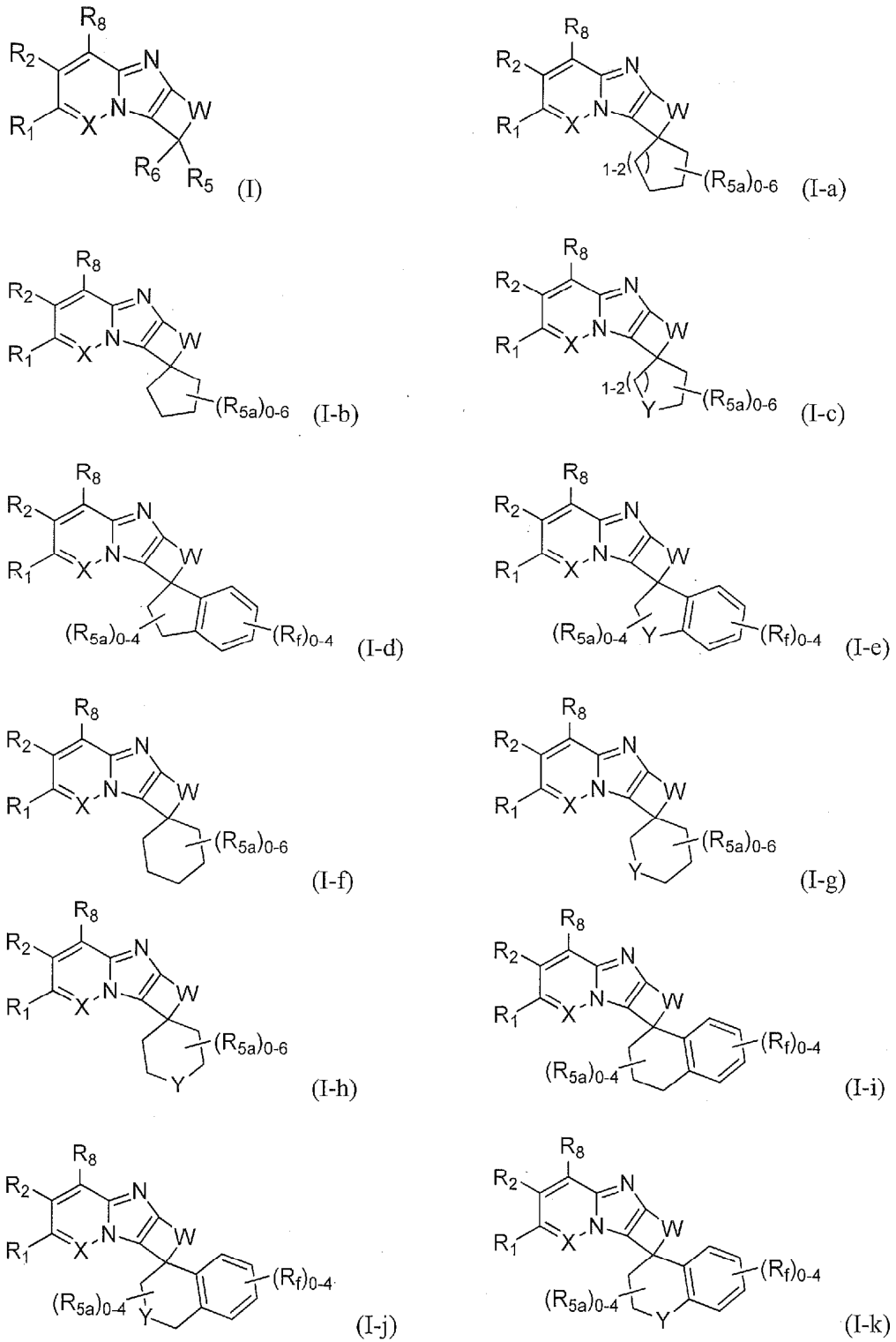


FIG. 2

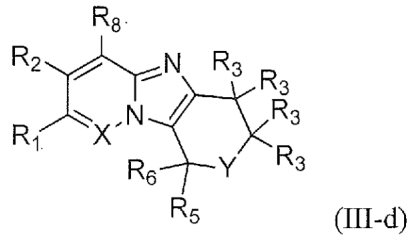
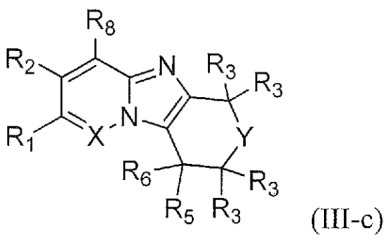
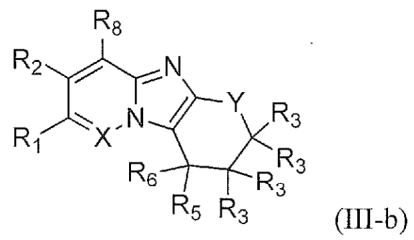
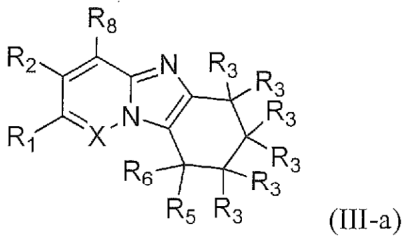
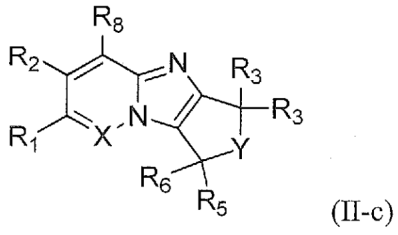
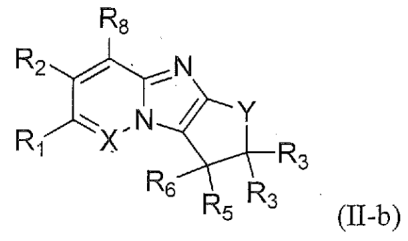
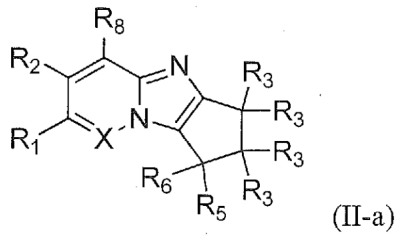


FIG. 3

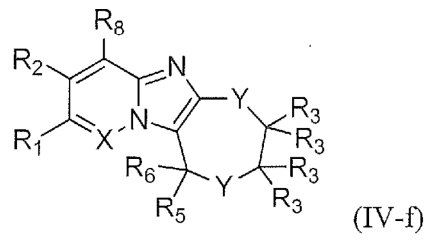
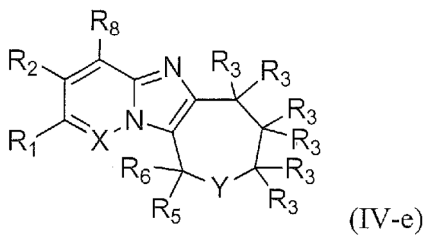
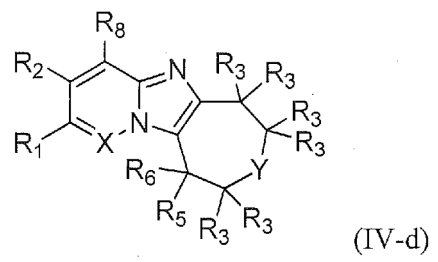
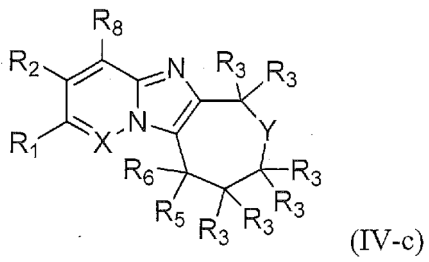
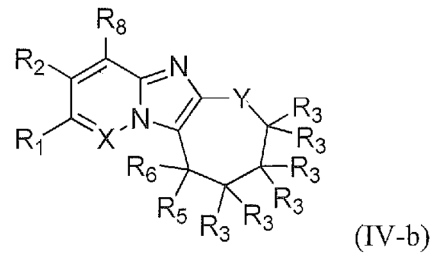
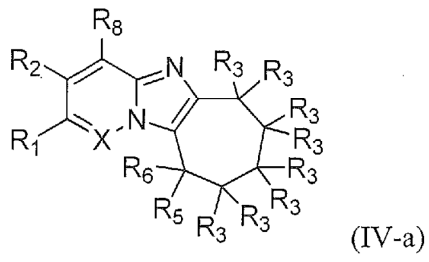


FIG. 4

