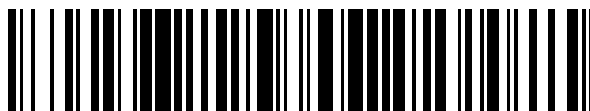


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 805**

51 Int. Cl.:

C07D 487/06 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (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/US2016/022737**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16149436**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2016 E 16712645 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3271360**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos**

30 Prioridad:

18.03.2015 US 201562134769 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:

XIAO, HAI-YUN;
DHAR, T.G. MURALI;
DUAN, JINGWU;
JIANG, BIN y
TEBBEN, ANDREW J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 797 805 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 sustituidos

5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos como se define en la reivindicación 1, útiles como moduladores de la señalización de TNF α . En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos, composiciones que comprenden dichos compuestos y estos compuestos para su uso en terapia. 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.

15 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 del 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 sustituidos son beneficiosos en el tratamiento y/o 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 sustituidos que se ha descubierto que son inhibidores efectivos de la actividad del 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.

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 un método para la modulación de TNF α , comprendiendo el método administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o

solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias, comprendiendo el método administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en un método para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En particular, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes 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.

20 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.

25 En el presente documento se divulga también 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.

30 En el presente documento también se divulgan 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.

35 Breve descripción de los dibujos

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

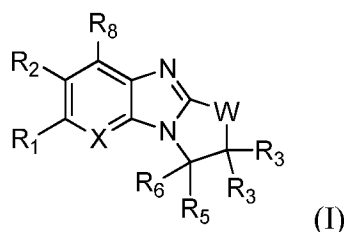
40 La FIG. 1 muestra las estructuras de los compuestos de fórmula (I), fórmula (I-a), fórmula (I-b), fórmula (I-c), fórmula (I-d), fórmula (I-e), fórmula (I-f), fórmula (I-g), fórmula (I-h), fórmula (I-i), fórmula (I-j) y fórmula (I-k).

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

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

Descripción detallada

50 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:

55 X es N;
W es:

- (i) $-(CR_3R_3)_{1-4}-$;
- (ii) $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$ o

(iii) -Y-(CR₃R₃)₂-Y-;

cada Y es independientemente O, NR₄ o S(O)_p;

x es cero, 1, 2 o 3;

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

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});

10 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});

15 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});

20 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});

25 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});

30 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};

35 cada R_{5a} se selecciona independientemente entre H, halo, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; o dos R_{5a} unidos a los átomos de carbono adyacentes del anillo espirocarbocíclico o el 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 anillo espiroheterocíclico, forman =O;

R₈ es H, halo, -CN, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃;

40 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 C₁₋₃ sustituido con de cero a 6 R_a, haloalcoxi C₁₋₃, 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, -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;

45 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, -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(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(alquilo C₁₋₃)₃;

60 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;

65 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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.
- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es -CR₃R₃₋; 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).
- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es Y; 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-b).
- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (III-a).
- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (III-b).
- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (III-c).
- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (IV-a).
- 40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (IV-b).
- 45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es -CR₃R₃-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-c).
- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (IV-d).
- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)₄₋; 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 (V-a).
- 55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (V-b).
- 60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (V-c).
- 65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 (V-d).

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-Y-}$; 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-e).
- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; 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).
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{1-4}\text{-}$; y X, 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).
- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (II-b), fórmula (III-b), fórmula (III-c), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (IV-d), fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d) y fórmula (V-e).
- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-\text{CR}_3\text{R}_3\text{- o -Y-}$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización se incluyen los compuestos de fórmula (II-a) y fórmula (II-b).
- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$, $-\text{Y-CR}_3\text{R}_3\text{-}$ o $-\text{CR}_3\text{R}_3\text{-Y-}$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización se incluyen los compuestos de fórmula (III-a), fórmula (III-b) y fórmula (III-c).
- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-}$, $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$, $-\text{CR}_3\text{R}_3\text{-Y-CR}_3\text{R}_3\text{-}$ o $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización se incluyen los compuestos de fórmula (IV-a), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c) y fórmula (IV-d).
- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_4\text{-}$, $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-}$, $-\text{CR}_3\text{R}_3\text{-Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$, $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-CR}_3\text{R}_3\text{-}$, $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-Y-}$ o $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; y X, Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos de fórmula (V-a), fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d), fórmula (V-e) o Fórmula (V-f).
- 40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$; Y es O; y X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (II-b), fórmula (III-b), fórmula (III-c), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (IV-d), fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d) y fórmula (V-e).
- 45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$; Y es NR₄; y X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (II-b), fórmula (III-b), fórmula (III-c), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (IV-d), fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d) y fórmula (V-e).
- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$; Y es S(O)_p; y X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, p, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (II-b), fórmula (III-b), fórmula (III-c), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (IV-d), fórmula (V-b), fórmula (V-c), fórmula (V-d) y fórmula (V-e). Se incluyen en esta realización los compuestos en los que Y es S(O)₂.
- 55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; cada Y es O; y X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de fórmula (IV-f).
- 60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; cada Y es NR₄; y X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de fórmula (IV-f).
- 65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; cada Y es independientemente S(O)_p; y X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de fórmula (IV-f).

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es H, R_{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con de cero a 6 R_{1a} o alquinilo C₂₋₆ sustituido con de cero a 4 R_{1a}; y X, W, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto.
- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es R_{1a}; y X, W, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto.
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es: F, Cl, Br o -CN; y X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto.
- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con de cero a 6 R_{1a} o alquinilo C₂₋₆ sustituido con de cero a 4 R_{1a}; y X, W, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto.
- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ 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}, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, R_g 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 compuestos en los que R₁ 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}).
- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ 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 bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}; y X, W, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. Están incluidos en esta realización compuestos en los que R₁ es arilo sustituido con de cero a 3 R_{1a} o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}.
- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es pirazolilo, isoxazolilo, fenilo, piridinilo, piridinonilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolinonilo, benzoimidazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, -CHF₂, -CF₃, cianoalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OH, -CH=CHCH₃, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)N(CH₃)(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(cianoalquilo C₁₋₃), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₃), -C(O)NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH₂(morfolinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₂), -S(O)₂NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -NHS(O)₂(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH((cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(azetidínilo), cicloalquilo C₃₋₆, cianociclopropilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, metiloxadiazolilo, amino-oxadiazolilo y metilamino tiadiazolilo; y X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto.
- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es: (i) F, Cl, Br, -CN; o (ii) pirazolilo, isoxazolilo, fenilo, piridinilo, piridinonilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolinonilo, benzoimidazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, -CHF₂, -CF₃, cianoalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OH, -CH=CHCH₃, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)N(CH₃)(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(cianoalquilo C₁₋₃), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₃), -C(O)NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH₂(morfolinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₂), -S(O)₂NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -NHS(O)₂(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH((cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(azetidínilo), cicloalquilo C₃₋₆, cianociclopropilo, piperazinilo, fenilo, metiloxadiazolilo, amino-oxadiazolilo y metilamino tiadiazolilo; fenilo, piperazinilo y piperidinilo; y X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto.
- 40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es: (i) F, Cl, Br, -CN; o (ii) pirazolilo, isoxazolilo, fenilo, piridinilo, piridinonilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolinonilo, benzoimidazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, -CHF₂, -CF₃, cianoalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OH, -CH=CHCH₃, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)N(CH₃)(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(cianoalquilo C₁₋₃), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₃), -C(O)NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH₂(morfolinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₂), -S(O)₂NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -NHS(O)₂(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH((cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(azetidínilo), cicloalquilo C₃₋₆, cianociclopropilo, piperazinilo, fenilo, metiloxadiazolilo, amino-oxadiazolilo y metilamino tiadiazolilo; fenilo, piperazinilo y piperidinilo; y X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto.
- 45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₂ es H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_{1a}; y X, W, R_{1a}, R₁, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₂ es H, halo, -CN, -CF₃ u -OCF₃. También están incluidos en esta realización compuestos en los que R₂ es H o F.
- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₂ 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, R₁, R₃, R₅, R₆, R₈, 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 compuestos en los que R₁ 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}).
- 60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₂ es H, halo, -CN, -CF₃ u -
- 65

OCF₃; y X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₂ es H o halo. También están incluidos compuestos en los que R₂ es H o F.

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que cada R₃ 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, R₁, R₂, R₅, R₆, R₈, R_{1a}, R_b, R_c, R_d, R_e, R_g, p y r se definen en el primer aspecto.

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que cada R₃ es independientemente H, halo, -CN, -OH, -OCF₃, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; y X, W, R₁, R₂, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es H, -OH, -CN, -OCF₃, alquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R₃ es H, -OH, -CN, -OCF₃, -CH₃ y -CF₃.

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que cada R₃ 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_bS(O)_pR_d, -(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_b o -(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c; y X, W, R₁, R₂, R₅, R₆, R₈, R_b, R_c, R_d, R_e, R_g, p y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que cada R_g es H.

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que cada R₃ 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, R₁, R₂, R₅, R₆, R₈, R_{1a}, R_g y r se definen en el primer aspecto.

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dos R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O, C=NOR_b, un anillo espirocarbociclilo o un anillo espiroheterociclilo; los R₃ restantes son H, -OH o -CH₃; y X, W, R₁, R₂, R₅, R₆, R₈ y R_b se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que cada R₃ es independientemente H, -OH o -CH₃; y X, W, R₁, R₂, R₅, R₆ y R₈ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es H o -OH.

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)_x-Y-(CR₃R₃)_y- o -Y-(CR₃R₃)₂-Y-; cada Y es independientemente O, NR₄ o S(O)_p, con la condición de que al menos un Y es NR₄; cada R₄ es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_{1a} o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de cero a 6 R_{1a}; y X, R₁, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, p, x e y se definen en el primer aspecto.

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)_x-Y-(CR₃R₃)_y- o -Y-(CR₃R₃)₂-Y-; cada Y es independientemente O, NR₄ o S(O)_p, con la condición de que al menos un Y es NR₄; cada R₄ es independientemente -C(O)R_b, -C(O)NR_cR_c, -C(O)OR_b, -S(O)₂R_b, -S(O)₂NR_cR_c o -S(O)₂OR_b; y X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, R_b, R_c, p, x e y se definen en el primer aspecto.

50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde W es -(CR₃R₃)_x-Y-(CR₃R₃)_y- o -Y-(CR₃R₃)₂-Y-; cada Y es independientemente O, NR₄ o S(O)_p, con la condición de que al menos un Y es NR₄; cada R₄ es independientemente -(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, R₁, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈, R_b, R_c, R_g, p, r, x e y se definen en el primer aspecto.

60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₅ 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, R₁, R_{1a}, R₂, R₃, R₆, R₈, R_g y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₅ 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 una sal del mismo, en donde R₅ es -(CR_gR_g)_r(fenilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}); y X, W, R₁, R_{1a}, R₂, R₃, R₆, R₈, R_g y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₅ es -(CH₂)_r(fenilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}). En esta realización están incluidos también compuestos en los que R₅ es fenilo sustituido con de cero a 3 R_{1a}.

- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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_{1a} , R_2 , R_3 , 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 compuesto en los que cada R_9 es H.
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 están incluidos también compuestos en los que R_6 es H o alquilo C_{1-2} .
- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 $-CF_3$.
- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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 una sal 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.
- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_5 y R_6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo espirocarbocíclico 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), 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).
- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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, 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), fórmula (I-d), fórmula (I-f) y fórmula (I-i).
- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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} , 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, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 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).
- 40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_5 y R_6 , 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, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 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).
- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_5 y R_6 , 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, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 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).
- 55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_8 es H, halo o $-CN$; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_8 es H, F, Cl o $-CN$. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que R_8 es H, F o $-CN$.
- 60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_8 es H, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} ; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_8 es H, haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} . En esta realización están incluidos también los
- 65

compuestos en los que R_8 es haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} .

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

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_8 es H, F, Cl, -CN, fluoroalquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-3} ; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R_8 es H, F, -CN, -CF₃ o -OCH₃. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que R_8 es H, F o -CF₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-a) o una sal del mismo, en donde X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-b) o una sal del mismo, en donde X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-c) o una sal del mismo, en donde X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 , se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-d) o una sal del mismo, en donde X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 y R_f se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-e) o una sal del mismo, en donde X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 y R_f se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-f) o una sal del mismo, en donde X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-g) o una sal del mismo, en donde X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-h) o una sal del mismo, en donde X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-i) o una sal del mismo, en donde X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 y R_f se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-j) o una sal del mismo, en donde X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 y R_f se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I-k) o una sal del mismo, en donde X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 y R_f se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal 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} , en el que dos R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono del anillo espirocarbocíclico o el anillo espiroheterocíclico forman =O; y X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} y R_8 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).

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde: W es (i) $-(CR_3R_3)_{1-3-}$; o (ii) $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$; x es cero, 1 o 2; y es cero, 1 o 2, con la condición de que (x+y) es cero, 1 o 2; R_1 es H, R_{1a} , fluoroalquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-4} sustituido con de cero a 4 R_{1a} , alquino C_{2-4} sustituido con de cero a 3 R_{1a} , $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (fenilo 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}); cada R_{1a} es independientemente F, Cl, -CN, alquilo C_{1-3} sustituido con de cero a 4 R_a , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 4 R_a , alcoxi C_{1-2} sustituido con de cero a 3 R_a , fluoroalcoxi C_{1-2} , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 3 R_a , fenilo sustituido con de cero a 3 R_a o heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_a ; cada R_a es independientemente F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -CHF₂ o -CF₃; R_2 es H, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, alquilo C_{1-3} sustituido con de cero a 4 R_{1a} o cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 4 R_{1a} ; cada R_3 es independientemente H, F, Cl, -CN, -OH, -OCF₃, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} o alqueno C_{2-3} ; R_4 es H, alquilo C_{1-3} sustituido con de cero a 4 R_{1a} o cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 4 R_{1a} ; R_5 es $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-6 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (fenilo 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 monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a}); R_6 es H, alquilo C_{1-3} o fluoroalquilo C_{1-3} ; R_8 es H, F, Cl, Br, -CN, fluoroalquilo C_{1-3} o

alcoxi C₁₋₃; cada r es independientemente cero, 1 o 2; y X, Y, R₉ y p se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde: W es -CR₃R₃-; R₁ es fenilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyentes seleccionados entre -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, morfolinilo, metilpiperazinilo y carboximetil piperazinilo; R₂ es H; cada R₃ es independientemente H, F u -OH; R₅ es fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃ o ciclopropilo; R₆ es H; R₈ es H; y X se define en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que W es -CH₂-, -CHF- o -CH(OH)-.

- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es 2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (1); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (2); 8-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (3); 8-(2,5-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (4); 8-(2,5-dimetilfenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (5); 8-(2,5-dimetilfenil)-2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (6); 2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (7); 8-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (8); 8-(2-ciclopropilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (9); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (10); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (11); 2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-metoxifenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (12); 8-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (13); 2-(4-(6-fluoro-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (14); 2-(4-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (15); 2-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (16); 4-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (17); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (18); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (19); 2-(5-(8-(2,5-dimetilfenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (20); 2-(4-(8-(2-ciclopropilfenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (21); 2-(4-(6-fluoro-8-(2-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (22); 2-(4-(6-fluoro-8-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (23); 2-(4-(6-fluoro-8-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (24); 2-(4-(8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (25); 2-(4-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (26); 2-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (27); 4-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (28); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (29); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (30); 2-(4-(8-(2-metoxifenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (31); 2-(4-(8-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (32); 2-(4-(8-(2-ciclopropilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (33); 2-(4-(8-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (34); ácido 2-(4-(5-(8-(2-metoxifenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acético (35); (R)-2-(5-(8-(2,5-dimetilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (36); (R)-2-(4-(8-(2,5-dimetilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (37); (R)-8-(2,5-dimetilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (38); (R)-8-(2,5-dimetilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (39) o (R)-8-(2,5-dimetilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (40).

DEFINICIONES

- 55 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.

- 65 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.

5 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.

10 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,

15 

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.

20 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.

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

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

30 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.

40 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.

45 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 -CH₂CN, -CH₂CH₂CN y cianoalquilo C₁₋₄.

50 El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

55 El término "alquenilo" 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, "alquenilo C₂₋₆" representa grupos alquenilo de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

60 El término "alquinilo" 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, "alquinilo C₂₋₆" representa grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

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

- 5 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 C₃₋₆" representa grupos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono.
- 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 C₅₋₆ representa ciclopenteno y ciclohexeno.
- 10 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 C₅₋₆ representa ciclopentino 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 (-OCH₃). Por ejemplo, "Alcoxi C₁₋₃" representa grupos alcoxi con de uno a tres átomos de carbono.
- 15 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 C₁₋₄" pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.
- 20 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 C₁₋₄" pretende incluir grupos fluoroalcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.
- 25 El término "carbociclo", "carbocíclico" o "carbociclilo" pueden usarse indistintamente 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 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).
- 45 El término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se pueden usar indistintamente 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 tienen 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.
- 50 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, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dihidroisindolilo y tetrahidroquinolinilo.
- 55 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 heteroátomos 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
- 60

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.

El término "espirocarbociclo", "espirocarbocíclico" o "espirocarbociclilo" se refiere a un anillo carbociclilo unido al resto molecular por un átomo de carbono en el anillo carbociclilo que está compartido con el resto molecular.

El término "espiroheterociclo", "espiroheterocíclico" o "espiroheterociclilo" se refiere a un anillo 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.

En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) Wermuth, C. G. *et al.*, The Practice of Medicinal Chemistry, capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., capítulo 5: "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991) y
- d) Testa, B. *et al.*, Hydrolysis en Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003).

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.

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.

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 ^{13}C y ^{14}C . 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 ($-\text{CH}_3$) incluye también grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

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.

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.

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 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.

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.

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.

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.

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.

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-oxacetanol; 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 saborífero y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

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 saborífero 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.

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.

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 mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

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.

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 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 codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

- 5 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 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.

- 15 Una microemulsión de aceite en agua inyectable, estéril, puede, por ejemplo, prepararse 1) resolviendo 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.

- 20 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.

- 25 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) u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido 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-polioxipropileno, 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.

- 40 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.

- 45 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.

- 55 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.

- 65 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 arábica, 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.

5 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.

10 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

20 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 .

25 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.

30 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 Sjögren. 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).

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

55 Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca) e infarto de miocardio.

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

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo 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.

65 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.

5 Una realización proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar 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, que comprende
10 administrar el compuesto o sal a un paciente mamífero que necesita el tratamiento. Preferentemente, el paciente es un ser humano. Por ejemplo, en este método se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar un trastorno.

15 Una realización proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TNF α , que comprende administrar el compuesto o sal a un paciente mamífero que necesita el tratamiento. Preferentemente, el paciente es un ser humano. Por ejemplo, en este método se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar un trastorno.

20 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).

25 También se divulga en el presente documento el uso del compuesto 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.

También se divulga en el presente documento el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer.

30 En el presente documento también se desvela 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. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como radioligandos o pueden acoplarse a un fluoróforo y utilizarse en ensayos para identificar compuestos farmacológicamente activos.

35 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad funcional de TNF α con valores de CI₅₀ 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 CI₅₀ 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 CI₅₀ de 100 nM y menos, por ejemplo, de 1 a 100 nM.

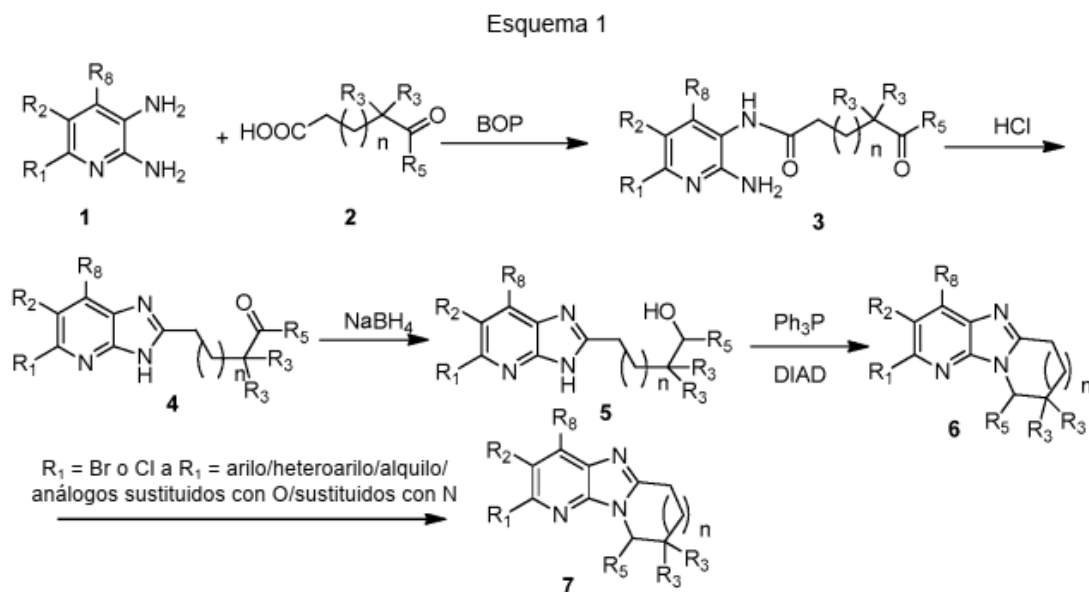
40 Los ejemplos de los compuestos de fórmula (I), tal como se especifican en la sección de "Ejemplos" siguiente, se han ensayado en uno o más de los ensayos descritos a continuación.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

45 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
50 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 homocirales puede
55 realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homocirales 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.

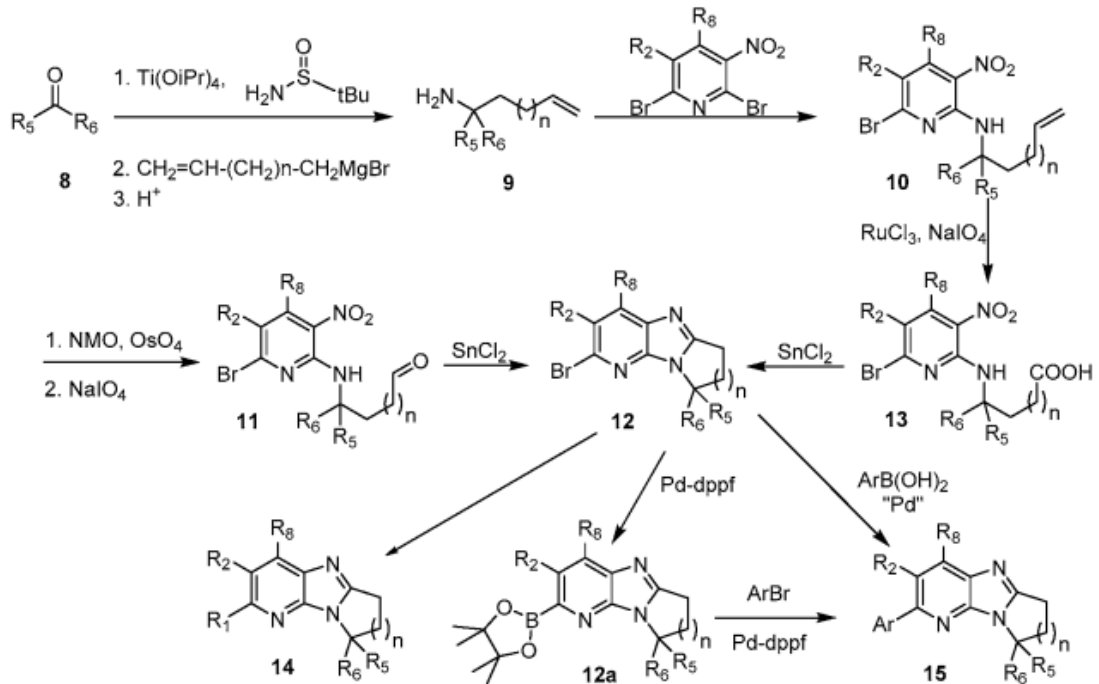
60 Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas 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
65 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
- 5 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)).
- 10 El esquema 1 ilustra una síntesis general del compuesto 7. Se puede hacer reaccionar la piridin-1,2-diamina 1 funcionalizada de manera apropiada con el cetoácido 2 funcionalizado usando un agente de acoplamiento tal como BOP en un disolvente tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida para proporcionar el intermedio de amida 3. La ciclación de 3 al benzoimidazol 4 se puede realizar con un ácido tal como HCl. El compuesto 4 se puede convertir
- 15 en el alcohol 5 con un agente reductor tal como NaBH₄. El tratamiento de alcohol 5 con trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo en un disolvente tal como THF puede proporcionar el compuesto tricíclico 6 deseado. Cuando R₁ es Br o Cl, el compuesto 6 se puede convertir en arilo, heteroarilo, alquilo, los análogos 7 sustituidos con O o sustituidos con N empleando protocolos sintéticos bien establecidos en la bibliografía - por ejemplo, la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura para la introducción de los grupos arilo y heteroarilo (Chem. Soc. Rev., 42:5270 (2013)); los grupos alquilo se pueden introducir usando los métodos de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura modificados por Greg Fu (J. Am. Chem. Soc., 124:13662 (2002) y J. Am. Chem. Soc., 126:1340 (2004)); se pueden introducir análogos sustituidos con O y N, por ejemplo, empleando el protocolo de Buchwald-Hartwig (Aldrichimica Acta, 45:59 (2012) y Synlett, 268 (2011)) o se pueden añadir por sustitución nucleófila. Los compuestos de tipo 2 del esquema 1 se pueden preparar, por ejemplo, empleando (a)
- 20 reacción de Friedel-Crafts de anhídrido succínico sustituido o sin sustituir con un resto arilo o heteroarilo (R₅ = arilo o heteroarilo) o (b) adición de un reactivo de Grignard (R₅-MgBr) o R₅-Li a un anhídrido succínico sustituido o sin sustituir.
- 25 sustituir.



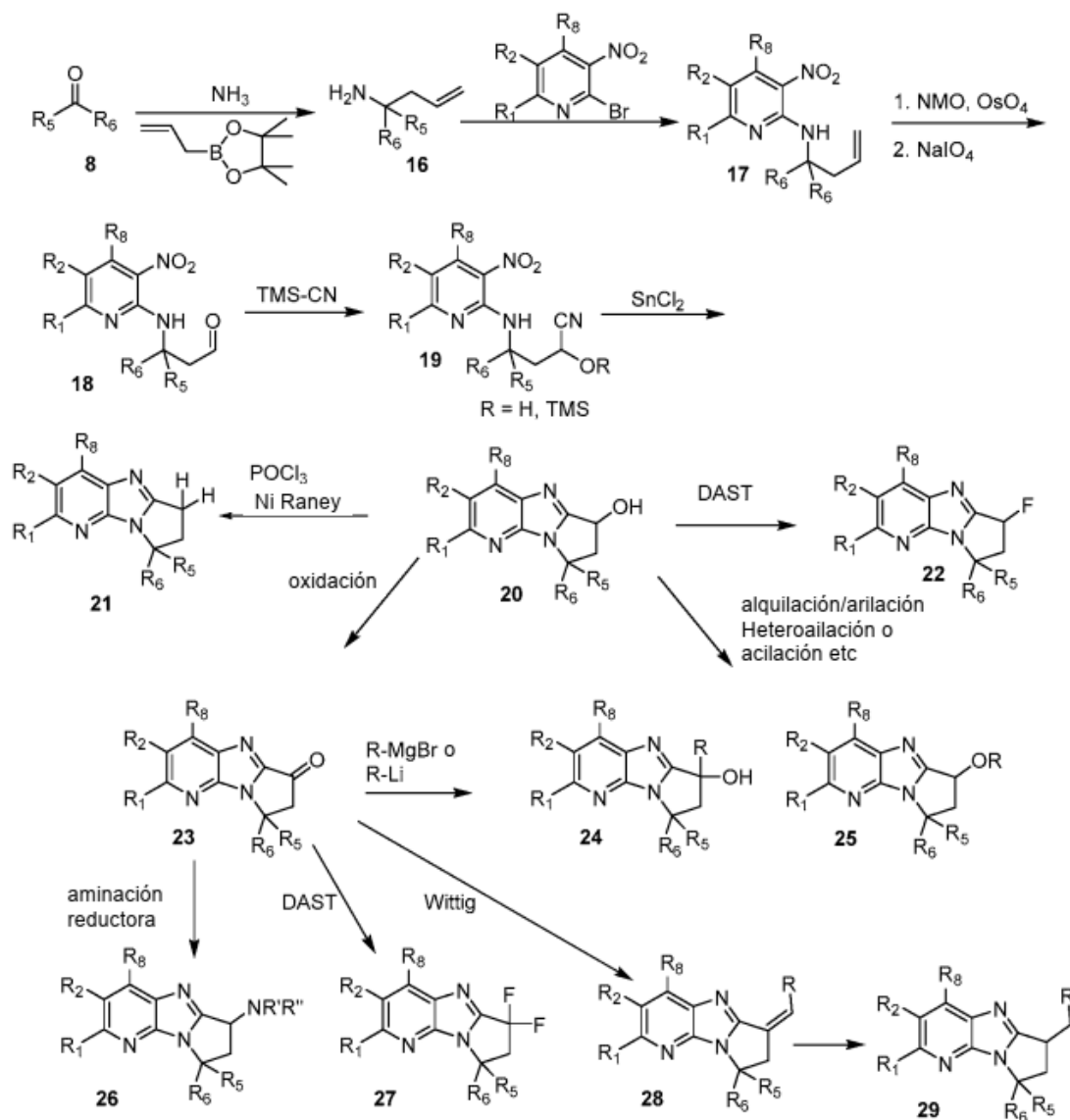
- 30 El esquema 2 ilustra un enfoque regioselectivo para la síntesis de compuestos de tipo 15. Los aldehídos o cetonas 8 funcionalizados de manera apropiada se pueden convertir en las aminas 9 empleando el protocolo Ellman (Chem. Rev., 110:3600 (2010)) - formación de sulfonamida imina, reacción de Grignard e hidrólisis. La amina 9 puede reaccionar con una dibromonitropiridina sustituida para dar el compuesto 10. El compuesto 10 se puede oxidar al
- 35 aldehído 11 a través de ozonólisis o el método NMO/OsO₄/NaIO₄. El tratamiento del aldehído 11 con SnCl₂ puede dar el compuesto tricíclico 12 en una etapa. Como alternativa, la oxidación del doble enlace en el compuesto 10 por peryodato sódico en presencia de cloruro de rutenio (III), seguida de reducción con cloruro de estaño (II) del producto en bruto y la ciclación *in situ* pueden proporcionar el compuesto de imidazol tricíclico 12. La conversión del compuesto 12 al éster borónico 12a y el posterior acoplamiento de 12a con un bromuro de arilo pueden proporcionar los compuestos de arilo o heteroarilo 15. Además, el compuesto 12 se puede convertir en los análogos de alquilo
- 40 sustituidos con O o sustituidos con N 14, empleando protocolos descritos para los compuestos del esquema 1.

Esquema 2



El esquema 3 ilustra enfoques para sintetizar compuestos tricíclicos sustituidos en el anillo. El aldehído o la cetona 8 puede reaccionar con el éster de ácido alilborónico en presencia de amoníaco para dar la amina 16 que puede reaccionar con un fluoronitrobenzeno sustituido de manera apropiada para dar el compuesto 17. La conversión del compuesto 17 al aldehído 18 se puede conseguir tratándolo con NMO en presencia de tetraóxido de osmio, seguido de peryodato sódico. El tratamiento del aldehído 18 con cianuro de trimetilsililo en presencia de yoduro de cinc puede dar el producto de cianohidrina 19 que en la reducción del grupo nitro proporciona el hidroxí imidazol tricíclico 20 en una etapa. Las transformaciones del grupo funcional del alcohol 20, pueden proporcionar análogos tricíclicos sustituidos (por ejemplo, 21-29), como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3



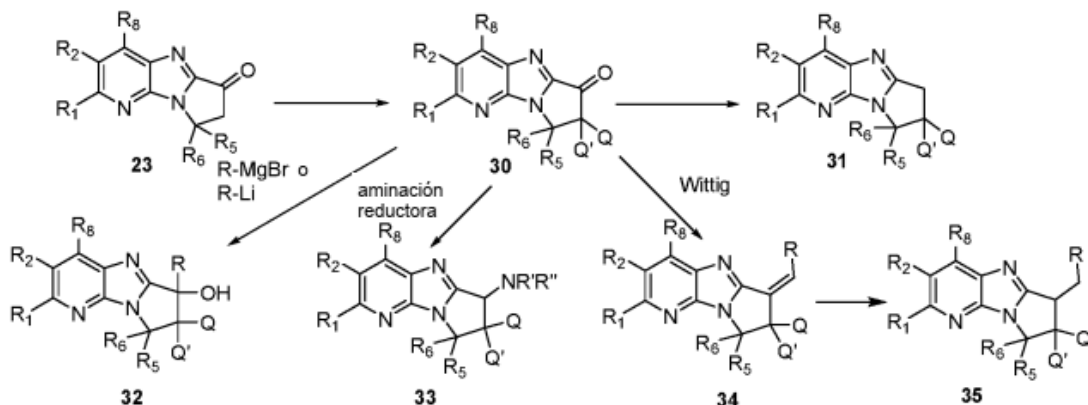
El esquema 4 ilustra enfoques alternativos para la síntesis de compuestos tricíclicos sustituidos. El compuesto **23** se puede funcionalizar adyacente al grupo carbonilo empleando procedimientos bien documentados en la bibliografía.

5 Por ejemplo, el tratamiento del compuesto **23** con una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio y un agente de alquilación proporciona los compuestos del tipo **28** donde Q, Q' pueden ser un grupo alquilo. Como alternativa, las α -hidroxil cetonas ($Q = H, Q' = OH$) se pueden sintetizar empleando la oxidación de Rubottom (Tetrahedron Lett., 15:4319 (1974)) o empleando el reactivo de oxaziridina Davis (Synlett, 23:2572 (2012)). Las α -amino cetonas se pueden sintetizar de una manera similar (J. Am. Chem. Soc., 135:16074 (2013)). Las α -aril o heteroaril cetonas ($Q = H, Q' = arilo$ o heteroarilo) se pueden sintetizar usando el protocolo de Buchwald (J. Am. Chem. Soc., 119:11108 (1997)). El grupo carbonilo del compuesto **28** se puede desoxigenar a los compuestos del tipo **29** empleando una reducción de Clemmensen Reduction o una reducción de Wolff-Kishner o mediante un intermedio de ditiano seguido de tratamiento con Raney-Ni o usando PMHS y $FeCl_3$ (Synlett, 276 (2009)) o por reducción al grupo hidroxilo seguida de desoxigenación, por ejemplo, usando la reacción de Barton-McCombie (J. Chem. Soc. Perkin 1, 1574 (1975)) y métodos relacionados (Angew. Chem. Int. Ed., 51:2907-2911 (2012)). Las transformaciones del grupo funcional a la cetona **28**, pueden proporcionar análogos tricíclicos sustituidos (por ejemplo, 30-35), como se muestra en el esquema 4.

10

15

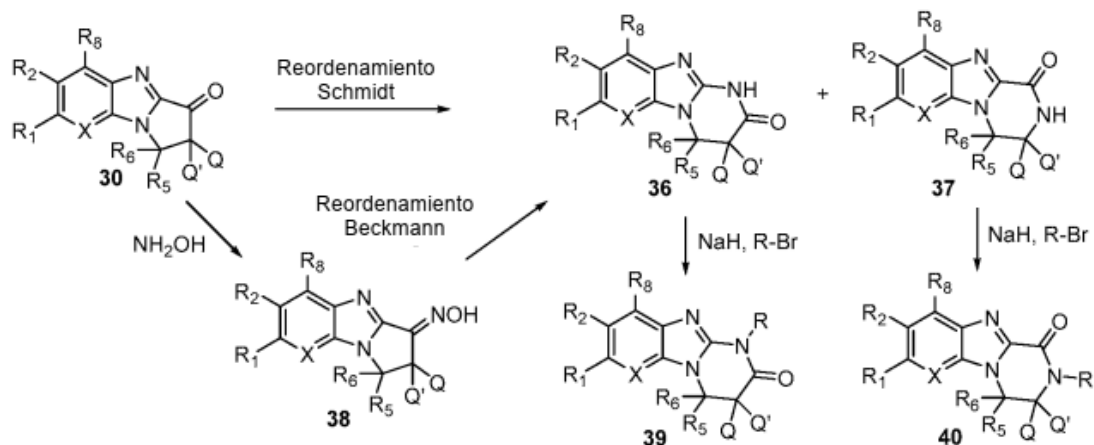
Esquema 4



El esquema 5 ilustra enfoques para sintetizar una serie de compuestos tricíclicos con un resto lactama. El reordenamiento Schmidt de 30 en condiciones tales como ácido hidrazoico y ácido sulfúrico proporcionarán los dos productos de reordenación posibles 36 y 37. Como alternativa, 30 se puede convertir en la oxima 38 usando hidroxilamina, que se puede someter a condiciones de reordenamiento de Beckmann para proporcionar los mismos productos 36 y 37. Tanto 36 como 37 se pueden derivatizar también a la posición amida haciéndolos reaccionar con R-Br en condiciones básicas tales como hidruro sódico para dar 39 y 40.

5

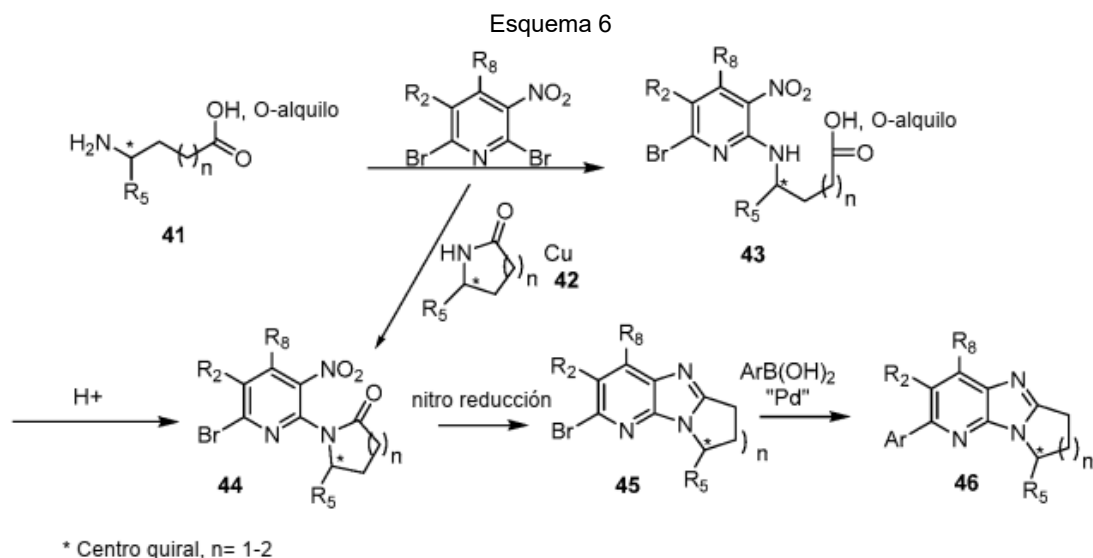
Esquema 5



El esquema 6 ilustra rutas de síntesis alternativas que, en algunos casos, proporcionarán compuestos quirales usando materiales de partida apropiados tales como los ácidos o ésteres aminoarilalcanoicos quirales 41 (tanto disponibles en el mercado como preparados fácilmente mediante la hidrólisis de las lactamas quirales 42 (J. Org. Chem., 78:3647-3654 (2013))). Se puede hacer reaccionar 41 con una 2,6-dibromonitropiridina para producir 43, que se puede ciclar a la lactama 44, que se puede convertir en 45 por ciclación reductora. Como alternativa, la lactama 44 se puede producir mediante acoplamiento mediado por cobre de la lactama 42 con una 2,6-dibromonitropiridina (J. Org. Chem., 3863-3867 (2007)). La funcionalización adicional de 45 por los métodos de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura bien conocidos proporcionará 46.

15

20



Abreviaturas

5

AcOH	ácido acético
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
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
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -óxido
RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(Ph ₃ P) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos 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 esta 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 con el ejemplo y la etapa en la cual 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).

15 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

25

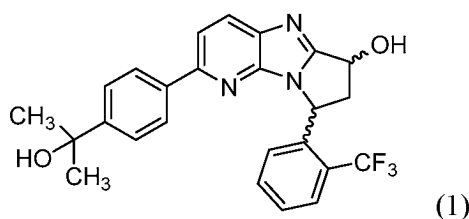
Condiciones de HPLC

Condición A: 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: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

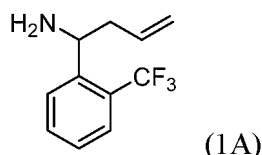
Condición B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos de B al 100 %; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 1

2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol



Intermedio 1A: 1-(2-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-amina

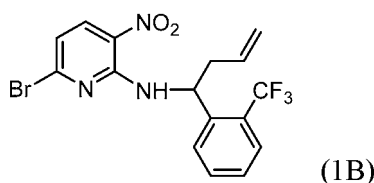


Se añadió hidróxido de amonio acuoso (28-30 % en peso) (15,5 ml, 399 mmol) a una solución de 2-(trifluorometil)benzaldehído (2,0 g, 11,49 mmol) en etanol (46 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, produciendo un color amarillo (sin exotermia). La agitación continuó durante 55 minutos a temperatura ambiente. El matraz de reacción se sumergió en un baño de hielo a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,32 g, 13,79 mmol), causando turbidez y un aclaramiento del color amarillo inicial. El baño de hielo se retiró, se dejó que la mezcla volviese a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla de reacción pasó de una solución de color amarillo claro a una solución turbia de color blanco durante el curso de la reacción.

La LCMS después de 16 h indicó que la reacción casi se había completado. Se añadió más hidróxido de amonio (4,0 equiv., 4,0 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos. También se añadió más 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,39 g, 0,20 equiv.) y la agitación continuó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir 3,38 g de un aceite de color amarillo claro.

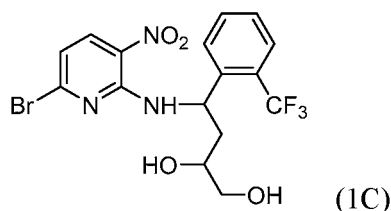
El producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadieron 3 gotas de NH₄OH. Después de 1 minuto, el sólido de color blanco precipitado se eliminó por filtración. Apareció más del sólido de color blanco en el filtrado y se eliminó otra vez por filtración. Se añadió hidróxido de amonio al filtrado (3 gotas) y el producto en bruto se cromatografió después por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco REDISEP® Rf 80 g), eluyendo con EtOAc al 5-100 % en hexanos, gradiente de 27 minutos, para producir 1,70 g de un aceite de color amarillo (77 %). CLEM: *m/z* 216,1 (M+H), 431,1 (2M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76-7,57 (m, 2H), 7,52-7,21 (m, 1H), 5,77 (ddt, J = 17,1, 10,2, 7,1 Hz, 1H), 5,17-4,86 (m, 2H), 4,32-4,05 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,42-2,13 (m, 2H).

Intermedio 1B: 6-bromo-3-nitro-N-(1-(2-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-il)piridin-2-amina



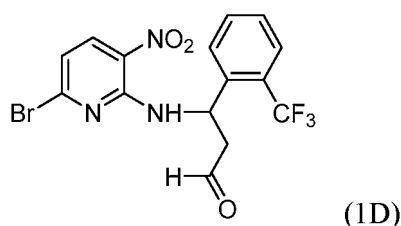
Se añadió carbonato sódico (1,75 g, 16,48 mmol) a una solución en agitación del intermedio 1A (1-(2-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-amina) (1,50 g, 6,97 mmol) y 2,6-dibromo-3-nitropiridina (1,8 g, 6,34 mmol) en etanol (63,4 ml) a temperatura ambiente en un matraz cerrado herméticamente, lavado con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. Se añadió más intermedio 1A (0,20 g, 0,15 equiv.) y el calentamiento a 60 °C continuó durante 3 h y 10 minutos. La temperatura de reacción se elevó a 75 °C y la agitación continuó durante 20 h, momento en el que se juzgó que la reacción se había completado LCMS (*m/z* 416,0 y 418,0, M+H para el producto deseado). El etanol se eliminó al vacío. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, la capa de EtOAc se lavó con 50 ml de agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir 2,85 g de un aceite viscoso de color amarillo que comenzó a solidificarse. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco REDISEP® Rf 80 g), eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos, gradiente de 28 minutos con una parada inicial de 5 minutos sobre hexanos al 100 %, proporcionó 2,04 g de un sólido de color amarillo neón. CLEM, producto cromatografiado: *m/z* 417,9.0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 17,1, 1,9 Hz, 1H), 5,20-5,06 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H).

Intermedio 1C: 4-((6-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-4-(2-(trifluorometil)fenil) butano-1,2-diol



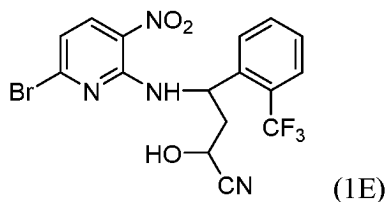
Se añadieron NMO (solución ac. al 50 %) (2,0 ml, 9,69 mmol) y tetraóxido de osmio (2,5 % en peso en *t*-BuOH) (1,8 ml, 0,140 mmol) a una solución en agitación del intermedio 1B (6-bromo-3-nitro-N-(1-(2-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-il)piridin-2-amina) (2,02 g, 4,84 mmol) en THF (28 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 5,5 h. La mezcla de reacción pasó gradualmente del color amarillo a naranja. La LCMS en este punto indicó una reacción completa (*m/z* 449,9 patrón w/Br, M+H para el producto deseado). Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con 50 ml de EtOAc después de añadir salmuera, las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir 2,05 g de un sólido de color naranja algo pegajoso (94 %). CLEM: *m/z* 449,9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (d, J = 6,5 Hz, 0,50 H), 9,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 0,50 H), 7,79-7,66 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 5,85-5,71 (m, 1H), 5,49-5,35 (m, 1H), 5,26 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 1H).

Intermedio 1D: 3-((6-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanal



Se añadió peryodato de sodio (3,90 g, 18,23 mmol) a una solución en agitación parcial del intermedio 1C (4-((6-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-4-(2-(trifluorometil)fenil) butano-1,2-diol) (2,05 g, 4,56 mmol) en THF (26,3 ml) y agua (25,5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Se disolvió todo salvo una pequeña cantidad de peryodato de sodio, seguido de una precipitación de color amarillo y una ligera exotermia. La suspensión se agitó durante 2 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con 25 ml de EtOAc y las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir 1,83 g de un aceite viscoso de color naranja. El producto en bruto se disolvió en THF (26,3 ml). Se añadió agua (25,5 ml), seguido de 1,0 equiv. de peryodato sódico (0,975 g). La agitación continuó durante 1,5 h. La LCMS tras 50 minutos indicó que no había cambios. El tratamiento anterior se repitió. Rendimiento: 1,80 g de un aceite viscoso de color naranja (94 %). CLEM: *m/z* 420,0 patrón w/Br (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J = 18,2, 10,3, 1,5 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 18,1, 3,1 Hz, 1H).

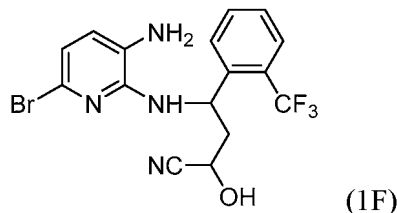
Intermedio 1E: 4-((6-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-2-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)fenil)butanonitrilo



Una suspensión brumosa del intermedio 1D (3-((6-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanal) (1,79 g, 4,28 mmol), acetona cianohidrina (2,0 ml, 21,40 mmol) y trietilamina (7,76 μ l, 0,056 mmol) en diclorometano (9 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 30 minutos. Se añadió más trietilamina (8 μ l, 0,056 mmol) y la agitación continuó durante 45 minutos, seguida de una segunda adición de trietilamina (8 μ l, 0,056 mmol) y la agitación continuó durante 16 h. La LCMS se obtuvo después de 16 h, momento en el cual se consideró que la reacción se había completado. Se añadió más trietilamina (8 μ l, 0,056 mmol) y la agitación continuó durante 2 h, momento en el cual se juzgó que la reacción se había completado (LCMS después de 1,5 h (m/z 445/447,0, M+H para el producto deseado). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (20 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua y salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir 1,8 g de un aceite oscuro. El producto en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco REDISEP® Rf 80 g), eluyendo con EtOAc al 0-60 % en hexanos, gradiente de 27 minutos. Rendimiento: 1,49 g de un aceite/sólido de color amarillo (78 %). CLEM: m/z 446,9 patrón w/Br (M+H). La LCMS mostró picos duales (mezcla diastereomérica). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H), 9,07 (d, J = 7,1 Hz, 0,5H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 0,5H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 7,3, 3,1 Hz, 0,5H), 7,52-7,43 (m, 0,5H), 6,94 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 0,5H), 6,75 (d, J = 5,7 Hz, 0,5H), 6,71 (d, J = 6,2 Hz, 0,5H), 5,89-5,79 (m, 1H), 4,77 (dt, J = 8,4, 5,8 Hz, 0,5H), 4,72-4,59 (m, 0,5H), 2,75-2,57 (m, 0,5H), 2,22-2,04 (m, 0,5H).

Intermedio 1F: 4-((3-amino-6-bromopiridin-2-il)amino)-2-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)fenil)butanonitrilo

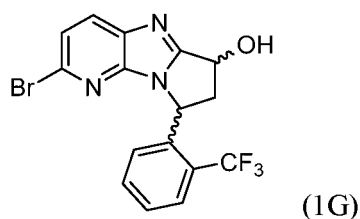
25



Se añadió una solución de cloruro de amonio (1,62 g, 30,3 mmol) en agua (3,4 ml) a una solución en agitación vigorosa del intermedio 1E (4-((6-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-2-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)fenil)butanonitrilo) (1,35 g, 3,03 mmol) en etanol (13 ml) y THF (6,72 ml) a 0 °C seguido de cinc (copos) (1,98 g, 30,3 mmol). La agitación a 0 °C continuó durante 20 minutos. La LCMS después de 5 minutos indicó una reacción completa (m/z 415,0/417,0, M+H para el producto deseado). Se añadió $MgSO_4$ (1,5 g) y la agitación a 0 °C continuó durante 1 minuto más. La mezcla de reacción se filtró después a través de CELITE®, seguido de varios aclarados con etanol. El filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. Se añadieron EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron, la capa de EtOAc se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para producir 1,12 g de una espuma oleosa de color naranja (89 %). CLEM: m/z 415,0/417,0 (M+H). UPLC: producto puro al 93,495-95,291 % (2 picos muy juntos, diastereómeros). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71-7,66 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,1 Hz, 0,5H), 6,62-6,60 (m, 0,5H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,46 (d, J = 5,3 Hz, 0,5H), 6,44 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 6,41 (s, 2H), 5,52 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,89-4,60 (m, 1H), 2,36-1,97 (m, 2H).

40

Intermedio 1G: 2-bromo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol



45

Una solución del intermedio 1F, 4-((3-amino-6-bromopiridin-2-il)amino)-2-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)fenil)butanonitrilo

(1,11 g, 2,67 mmol) en etanol (27 ml) y ácido sulfúrico (0,4 ml, 6,68 mmol) se calentó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante 1,5 h. Se añadió más ácido sulfúrico (0,4 ml, 6,68 mmol) y el calentamiento a 120 °C continuó durante 4 h, después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. En este momento la reacción se analizó por LCMS y se juzgó que no se había completado. Se añadió más ácido sulfúrico (0,2 ml) y el calentamiento a 120 °C continuó durante 7,5 h, momento en el que se juzgó que la reacción se había completado (LCMS después de 4 h/15 m (m/z 399,9 patrón w/Br, M+H para el producto deseado). El etanol se eliminó al vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido de una sonicación breve. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir 0,927 g de un sólido de color castaño claro (86 %). CLEM: m/z 397,9 patrón w/Br (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 8,06 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,66-7,52 (m, 2H), 7,46 (d, J = 4,2 Hz, 0,5H), 7,44 (d, J = 4,3 Hz, 0,5H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 0,5H), 6,21 (d, J = 5,6 Hz, 0,5H), 6,15 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 6,06 (t, J = 6,4 Hz, 0,5H), 5,92-5,82 (m, 0,5H), 5,32 (td, J = 7,0, 4,2 Hz, 0,5H), 5,27-5,17 (m, 0,5H), 3,57-3,45 (m, 0,25H), 3,01-2,91 (m, 0,25H), 2,78 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 0,25H), 2,30-2,17 (m, 0,25H).

15 Ejemplo 1

Una suspensión del intermedio 1G, 2-bromo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (30,0 mg, 75 μmol) y ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (16,3 mg, 90 μmol) en dioxano (753 μl) y fosfato tripotásico (solución ac. 2,0 M) (113 μl, 226 μmol) se desgasificó durante varios minutos con N₂. Mientras todavía se estaba desgasificando, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (1,825 mg, 2,80 μmol) mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 1 h, momento en el que la reacción se analizó por LCMS y se juzgó incompleta. Se añadió más ácido borónico (7,0 mg, 0,52 equiv.) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desgasificó y se añadió más dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (1,8 mg, 2,80 μmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C con agitación durante 1 h más. En este momento la reacción se analizó por LCMS y se juzgó completa (m/z 454,1, M+H para el producto deseado). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con metanol a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de jeringa de 13 mm con una membrana de nailon de 0,45 μ. El filtrado se purificó por LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 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 20-60 % 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. Rendimiento: 25 mg en forma de una mezcla de cuatro enantiómeros.

El material se purificó otra vez mediante separación quiral. Se resolvió una muestra de aproximadamente 25 mg. Las fracciones ("Pico 1", "Pico 2", "Pico 3" y "Pico 4") se recogieron en metanol. Se estimó que la pureza estereoisomérica de cada fracción era superior al 99,0 % basándose en los cromatogramas de la SFC prep.

Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Waters SFC-100 MS. Columna: Lux Cellulose 4 25 × 3 cm ID, 5 mm. Caudal: 100 ml/min. Fase móvil: 70/30 CO₂/metanol. Longitud de onda del detector: 220 nm. Prep. de muestra y volumen de inyección: 1000 ml de 25 mg disueltos en 3,5 ml de metanol/acetonitrilo.

Condiciones de cromatograma analítico: Instrumento: Aurora analytical SFC. Columna: Lux Cellulose 4 250 × 4,6 mm ID, 5 mM. Caudal: 2,0 ml/min. Fase móvil: 70/30 CO₂/metanol.

Rendimiento de los enantiómeros individuales (estereoquímica absoluta sin determinar):

Ejemplo 1, enantiómero 1 (primer pico de elución) 3,9 mg (9,93 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97-5,86 (m, 1H), 5,29 (s a, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 1, enantiómero 2 (segundo pico de elución) 2,9 mg (7,05 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97-5,86 (m, 1H), 5,29 (s a, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 1, enantiómero 3 (tercer pico de elución) 3,5 mg (10,24 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

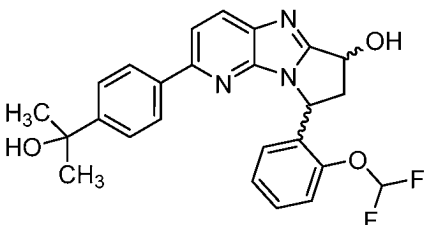
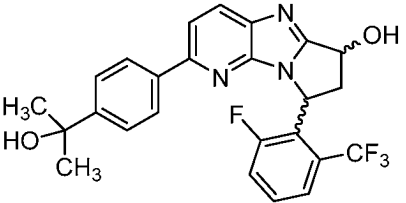
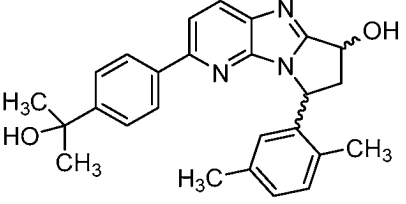
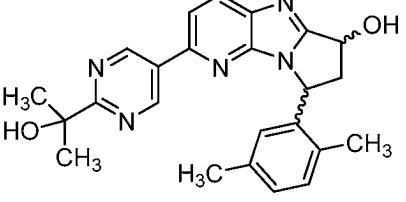
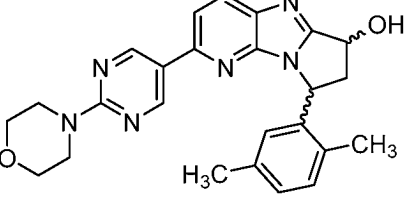
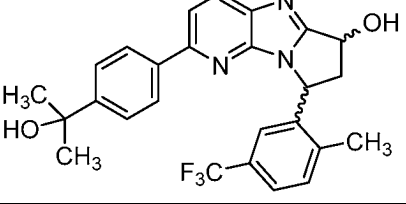
Ejemplo 1, enantiómero 4 (cuarto pico de elución) 2,6 mg (7,38 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

Los ejemplos de la tabla 1 siguiente se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 mediante la sustitución del 2-(trifluorometil)benzaldehído con el aldehído disponible en el mercado apropiado como

se describe en la preparación del intermedio 1A y la sustitución del ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico con el ácido borónico o el éster borónico apropiado como se describe en la última etapa de la preparación del ejemplo 1. La mezcla diastereomérica se denomina 'DM'. En los casos en los que se aislaron los enantiómeros, los datos analíticos para cada uno se incluyen y se denominan 'e1', 'e2', 'e3' y 'e4'.

5

Tabla 1

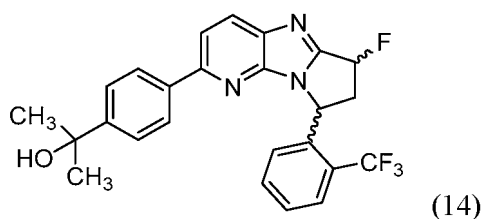
N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
2		470,29(e1) 470,22(e2) 470,26(e3) 470,24(e4)	1,75(e1) 1,61(e2) 1,72(e3) 1,60(e4)	B(e1) A(e2) B(e3) A(e4)
3		472,24(e1) 471,18(e2) 471,19(e3) 471,18(e4)	1,69(e1) 1,67(e2) 1,68(e3) 1,67(e4)	B(e1) B(e2) B(e3) B(e4)
4		414,20(DM)	1,44(DM)	A(DM)
5		415,98(DM)	1,49(DM)	A(DM)
6		443,05(DM)	1,42(DM)	A(DM)
7		468,11(DM)	1,65(DM)	A(DM)

(continuación)

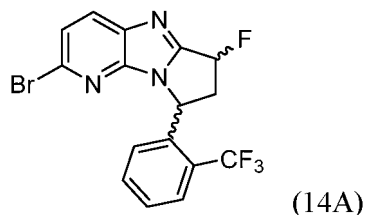
N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
8		522,28(DM)	1,77(DM)	A(DM)
9		425,92(e1) 426,25(e2) 425,96(e3) 425,92(e4)	1,66(e1) 1,54(e2) 1,67(e3) 1,66(e4)	B(e1) A(e2) B(e3) B(e4)
10		481,05(DM)	1,37(DM)	A(DM)
11		454,20(e1) 454,15(e4)	1,44(e1) 1,43(e4)	B(e1) B(e4)
12		415,89(e2) 415,94(e3) 415,95(e4)	1,45(e2) 1,57(e3) 1,33(e4)	B(e2) B(e3) A(e4)
13		472,11(e1) 472,04(e2) 472,02(e3) 472,05(e4)	1,75(e1) 1,65(e2) 1,60(e3) 1,73(e4)	B(e1) B(e2) A(e3) B(e4)

Ejemplo 14

- 5 2-(4-(6-fluoro-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol



Intermedio 14A: 2-bromo-6-fluoro-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirroló[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina



5

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0,060 ml, 0,452 mmol) gota a gota a una suspensión de 2-bromo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirroló[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina-6-ol (0,10 g, 0,251 mmol) en acetonitrilo (2,51 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. Inmediatamente se formó una solución de color naranja parduzco. La agitación a 0 °C continuó durante 45 minutos. La reacción se analizó por LCMS después de 25 min y se juzgó completa (m/z 399,9 patrón w/Br, M+H para el producto deseado). Mientras todavía estaba a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió lentamente solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron, la capa de EtOAc se lavó 2X con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir 0,11 g de un sólido de color naranja. CLEM: m/z 401,9 patrón w/Br (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 0,5H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 0,5H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,88-7,85 (m, 0,5H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,03 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 6,83 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 6,44 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 0,25H), 6,33-6,26 (m, 0,25H), 6,21-6,12 (m, 0,25H), 6,05 (s, 0,25H), 3,80-3,61 (m, 0,5H), 3,44-3,34 (m, 0,5H), 3,08-2,89 (m, 0,5H), 2,66-2,56 (m, 0,5H). El producto se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación.

20

Ejemplo 14

Una solución en agitación del intermedio 14A, 2-bromo-6-fluoro-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirroló[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (45 mg, 0,112 mmol) y ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (26 mg, 0,146 mmol) en dioxano (1,1 ml) y fosfato tripotásico (solución acuosa 2,0 M) (169 µl, 0,337 mmol) se desgasificó durante varios minutos con N₂. Mientras todavía se estaba desgasificando, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina) ferroceno paladio (7,30 mg, 0,0112 mmol) mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 70 minutos, momento en el cual la mezcla de reacción se analizó por LCMS y se juzgó completa (m/z 456,0, M+H para el producto deseado). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a temperatura ambiente mediante un filtro de jeringa de 13 mm con una membrana de nailon de 0,45 µ. El filtrado se purificó por LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 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 30-70 % 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 por centrifugación.

35

El material se purificó otra vez mediante separación quiral. Se resolvió una muestra de 15,5 mg. Las fracciones ("Pico 1", "Pico 2", "Pico 3" y "Pico 4") se recogieron en MeOH. Se estimó que la pureza estereoisomérica de las fracciones era superior al 95 % basándose en los cromatogramas de la SFC prep. Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Berger Prep SFC MGII (LVL-L4021 Lab). Columna: Chiral OD 25 × 3 cm, 5 µm. Caudal: 85,0 ml/min. Fase móvil: 85/15 CO₂/MeOH. Longitud de onda del detector: 220 nm. Prep. de muestra y volumen de inyección: 500 µl de 15,5 mg disueltos en 2,5 ml de MeOH.

40

Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: Aurora analytical SFC Instrument: Aurora analytical SFC (LVL-L4021 Lab). Instrumento: Columna Aurora analytical SFC: Chiral OD 250 × 4,6 mm ID, 5 µm. Caudal: 2,0 ml/min. Fase móvil: 85/15 CO₂/MeOH. Las separaciones se hicieron en el sistema SFC paralelo.

45

Rendimiento de los enantiómeros individuales (estereoquímica absoluta sin determinar):

50 3,9 mg (9,93 %), enantiómero 1, primer pico de elución. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,18 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,48-3,29 (m,

1H), 3,13-2,94 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

2,9 mg (7,05 %), enantiómero 2, segundo pico de elución. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,18 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,48-3,29 (m, 1H), 3,13-2,94 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

3,5 mg (10,24 %), enantiómero 3, tercer pico de elución. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,09 (s a, 1H), 3,86-3,62 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 1,41 (s, 6H).

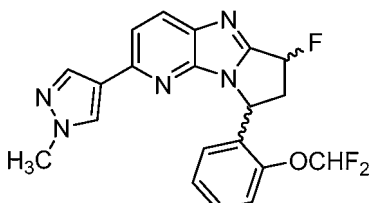
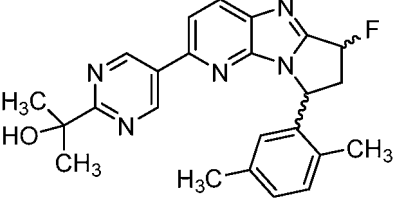
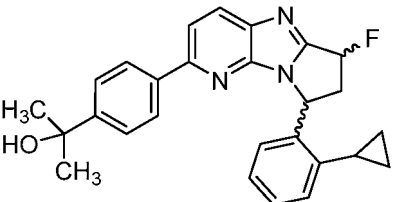
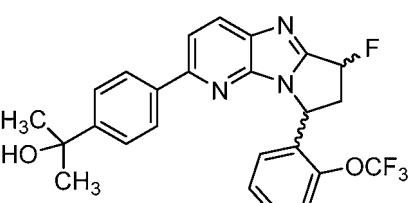
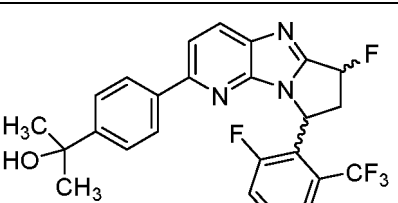
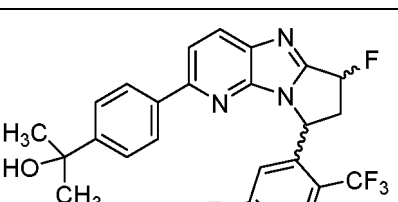
2,6 mg (7,38 %), enantiómero 4, cuarto pico de elución. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,09 (s a, 1H), 3,86-3,62 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 1,41 (s, 6H).

- 15 Los ejemplos de la tabla 2 siguiente se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 mediante sustitución del 2-(trifluorometil)benzaldehído con el aldehído disponible en el mercado apropiado como se describe en la preparación del intermedio 1A y el ejemplo 14 mediante la sustitución del ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico con el ácido borónico o el éster borónico disponible en el mercado apropiado, tal como se describe en la última etapa de la preparación del ejemplo 14. La mezcla diastereomérica se denomina 'DM'. En los casos en los que se aislaron los enantiómeros, los datos analíticos para cada uno se incluyen y se denominan 'e1', 'e2', 'e3' y 'e4'.

Tabla 2

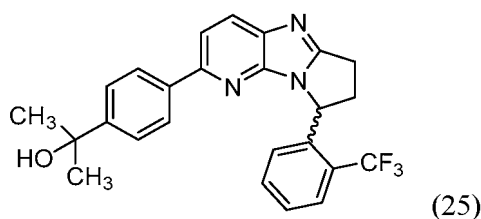
N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
15		453,88(DM) 454,1(e1) 454,3(e2) 454,28(e4)	1,77(DM) 1,85(e1) 1,85(e2) 1,87(e4)	B(DM) A(e1) B(e2) B(e4)
16		456,21(DM) 455,86(e2) 455,79(e3) 455,84(e4)	1,72(DM) 1,57(e2) 1,57(e3) 1,58(e4)	B(DM) B(e2) B(e3) B(e4)
17		483,08(DM)	1,80(DM)	B(DM)
18		426,92(DM) 426,85(e1) 426,84(e2)	1,87(DM) 1,76(e1) 1,75(e2)	B(DM) A(e1) A(e2)

(continuación)

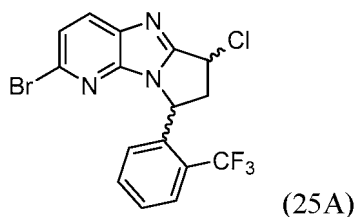
N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
19		399,92(e3)	1,63(e3)	B(e3)
20		417,96(DM)	1,78(DM)	A(DM)
21		428,09(e1) 428,34(e2) 427,96(e3) 428,23(e4)	2,02(e1) 2,02(e2) 2,04(e3) 2,04(e4)	B(e1) B(e2) B(e3) B(e4)
22		472,24(e1) 472,17(e2) 472,32(e3) 472,04(e4)	1,97(e1) 2,04(e2) 2,01(e3) 2,01(e4)	B(e1) B(e2) B(e3) B(e4)
23		474,17(e1) 474,18(e2) 474,32(e3) 474,16(e4)	2,00(e1) 2,01(e2) 1,91(e3) 1,95(e4)	A(e1) B(e2) B(e3) B(e4)
24		474,18(DM) 474,18(e1) 473,94(e2) 474,25(e3) 473,92(e4)	2,04(DM) 2,04(e1) 2,03(e2) 1,91(e3) 2,01(e4)	B(DM) B(e1) A(e2) A(e3) A(e4)

Ejemplo 25

5 2-(4-(8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol



Intermedio 25A: 2-bromo-6-cloro-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina



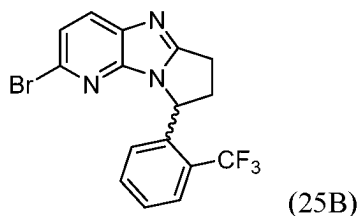
5

Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,603 mmol) a una suspensión de 2-bromo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b] piridin-6-ol (0,12 g, 0,301 mmol) en POCl₃ (1,7 ml, 18,08 mmol) a temperatura ambiente. El vial se lavó abundantemente con N₂ y se cerró herméticamente. La solución en agitación se calentó a 60 °C durante 75 minutos. Después de 1 h la mezcla de reacción se analizó por LCMS y se juzgó que la reacción se había completado (*m/z* 435,9, 2 picos diastereoméricos, M+H para el producto deseado). La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida para producir un aceite de color pardo castaño. El producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco REDISEP® Rf 12 g), eluyendo con metanol al 0-5 % en CH₂Cl₂, gradiente de 12 minutos. Rendimiento: 90,7 mg de un sólido de color pardo castaño (72,2 %). CLEM: 2 picos diastereoméricos, cada uno *m/z* 433,9/ 435,9 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 0,50H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 0,50H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,55 (dt, J = 12,1, 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t*, J=8,4 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,05-5,94 (m, 2H), 5,79 (dd, J = 8,7, 6,0 Hz, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H). *dobletes diastereoméricos sin resolver.

10

15

20 Intermedio 25-B: 2-bromo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina



Una solución del intermedio 25A, (2-bromo-6-cloro-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina) (90 mg, 0,217 mmol) se añadió a una suspensión de níquel Raney en etanol (2,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un globo lleno de H₂ durante 20 h, momento en el que la LCMS indicó una reacción completa (*m/z* 383,9 patrón w/Br, M+H para el producto deseado). La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 25 mm con una membrana de nailon de 0,45 μ y el filtrado se concentró al vacío para producir 90,2 mg de un sólido de color castaño claro (109 %). CLEM: *m/z* 382,0 patrón w/Br (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,41 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 5,99 (s a, 1H), 3,27-3,06 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 2H). El producto en bruto se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

25

30

Ejemplo 25

35 Una solución del intermedio 25B (2-bromo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina) (35,0 mg, 92 μmol) y ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (19,8 mg, 110 μmol) en dioxano (1 ml) y fosfato tripotásico (solución acuosa 2,0 M) (140 μl, 275 μmol) se desgasificó durante varios minutos con N₂. Mientras todavía se estaba desgasificando, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (1,8 mg, 2,80 μmol) mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C con agitación durante 70 minutos. La mezcla de reacción se analizó por análisis LCMS en este punto y se juzgó que no estaba incompleta. Se añadió más ácido borónico (9,0 mg, 0,54 equiv.) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desgasificó y se añadió más dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (1,8 mg, 2,80 μmol), el vial se cerró herméticamente y se realizó calentamiento a 90 °C con agitación durante 30 minutos, punto en el cual la reacción se analizó por LCMS y se juzgó que se había completado (*m/z* 438,3, M+H para el producto deseado). La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de un filtro de jeringa de 13 mm con una membrana de nailon de 0,45 μ y el filtrado se purificó por HPLC prep. en las condiciones siguientes:

45

El material en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 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 %; Gradiente: B al 20-60 % 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, 19 × 200 mm, partículas de 5 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 30-70 % 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 rendimiento del producto fue de 17,8 mg (44 % de rendimiento). Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: 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 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 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: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: 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; Detección: UV a 220 nm. La RMN de protones se adquirió en DMSO deuterado.

Se resolvió una muestra de aproximadamente 14,6 mg por cromatografía quiral. Las fracciones ("Pico 1" y "Pico 2") se recogieron en MeOH. Se estimó que la pureza estereoisomérica de cada fracción era superior al 99,0 % basándose en los cromatogramas de la SFC prep.

Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Berger Prep SFC MGII (LVL-L4621 Lab). Columna: Lux Cellulose 4 25 × 3 cm ID, 5 m. Caudal: 85,0 ml/min. Fase móvil: 70/30 CO₂/MeOH Longitud de onda del detector: 220 nm Prep. de muestra y volumen de inyección: 1500 µl de 14,6 mg disueltos en 2 ml de MeOH/ACN. Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: Aurora analytical SFC (LVL-L4021 Lab). Columna: Lux Cellulose 4 250 × 4,6 mm ID, 5 m. Caudal: 2,0 ml/min Fase móvil: 70/30 CO₂/MeOH Las separaciones se hicieron en el sistema SFC paralelo. La retención puede variar ligeramente debido a una pequeña variación del caudal.

Rendimiento de los enantiómeros individuales (estereoquímica absoluta sin determinar):

7,5 mg (9,93 %), 99 % de pureza, enantiómero 1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

8,3 mg (7,05 %), 93 % de pureza, enantiómero 2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,40 (s, 6H).

Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: 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 de amonio 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: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Condiciones de inyección 2: Columna: 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; Detección: UV a 220 nm.

Los ejemplos de la tabla 3 siguiente se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 sustituyendo el 2-(trifluorometil)benzaldehído con el apropiado como se describe en la preparación del intermedio 1A y el ejemplo 25 mediante la sustitución del ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico con el ácido borónico o el éster borónico disponible en el mercado apropiado, tal como se describe en la etapa 25-C. La mezcla racémica se denomina 'rac'. En los casos en los que se aislaron los enantiómeros, los datos analíticos para cada uno se denominan 'e1' y 'e2'.

Tabla 3

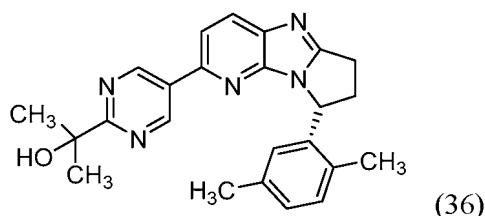
N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
26		436,26(rac) 436,26(e1) 436,25(e2)	1,72(rac) 1,70(e1) 1,70(e2)	B(rac) B(e1) B(e2)
27		437,87(rac) 437,90(e2)	1,56(rac) 1,22(e2)	B(rac) A(e2)
28		465,28(rac)	1,74(rac)	B(rac)
29		409,24(rac) 408,86(e2)	1,83(rac) 1,84(e2)	B(rac) B(e2)
30		382,16(rac) 382,20(e2)	1,42(rac) 1,53(e2)	B(rac) B(e2)
31		400,32(e1)	1,34(e1)	A(e1)
32		455,86(rac) 456,22(e1) 456,25(e2)	1,81(rac) 1,90(e1) 1,90(e2)	B(rac) B(e1) B(e2)

(continuación)

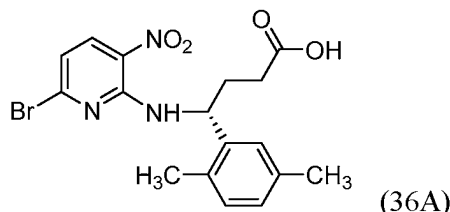
N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
33		410,16(e1)	1,95(e1)	B(e1)
		410,16(e2)	1,96(e2)	B(e2)
34		456,24(rac)	1,88(rac)	B(rac)
		456,20(e1)	2,00(e1)	B(e1)
		456,28(e2)	1,58(e2)	A(e2)
35		486,24(rac)	1,28(rac)	A(rac)

Ejemplo 36

- 5 (R)-2-(5-(8-(2,5-dimetilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol



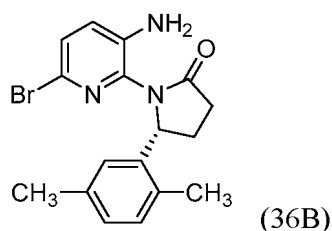
- 10 Intermedio 36A: Ácido (R)-4-((6-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-4-(2,5-dimetilfenil)butanoico



- 15 Se añadió carbonato de sodio (0,68 g, 6,39 mmol) a una solución con agitación v vigorosa de 2,6-dibromo-3-nitropiridina (0,50 g, 1,774 mmol) y ácido (R)-4-amino-4-(2,5-dimetilfenil)butanoico HCl (0,48 g, 1,95 mmol) en etanol (18 ml) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 7,5 h. Después de varios minutos, hubo una precipitación, que se hizo más extensa con el tiempo. La LCMS en ese momento indicó que la reacción estaba procediendo lentamente. Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 40 °C. La mañana siguiente, la temperatura del baño de aceite había alcanzado los 50 °C y la agitación continuó durante 9 h. En este momento el análisis de la mezcla de reacción por LCMS sugirió que la reacción estaba incompleta. Se añadió más ácido (22 mg, 0,05 equiv.) y la agitación a 50 °C continuó durante 16 h, el calentamiento continuó a 60 °C durante 3 h, momento en el cual la mezcla de reacción se analizó por LCMS y se juzgó que se había completado (m/z 407,9 patrón w/Br, M+H para el producto deseado). Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (aprox. 15 ml), lo que provocó cierta precipitación. Se

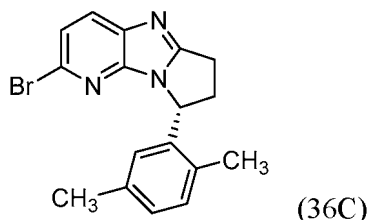
añadió EtOAc, las capas se separaron, la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir 0,78 g de un sólido oleoso de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco REDISEP® Rf 40 g), eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos, gradiente de 15 min., proporcionó 0,61 g de un sólido de color amarillo (84 %). CLEM: *m/z* 409,8 patrón w/Br (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (s a, 1H), 8,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,46-5,30 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,07-1,86 (m, 1H).

Intermedio 36B: (*R*)-1-(3-amino-6-bromopiridin-2-il)-5-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-2-ona



Una solución de ácido (*R*)-4-((3-amino-6-bromopiridin-2-il)amino)-4-(2,5-dimetilfenil)butanoico (51 mg, 0,134 mmol), BOP (120 mg, 0,268 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (904 μl, 0,535 mmol) en DMF (1339 μl) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 50 min. En ese momento se juzgó que la reacción se había completado después del análisis de la mezcla de reacción mediante LCMS (*m/z* 362,0 patrón w/Br, M+H para el producto deseado). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadieron EtOAc y solución ac. al 10 % de LiCl, las capas se separaron, la capa de EtOAc se lavó con solución acuosa al 10 % de LiCl, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir 0,82 g de un sólido de color pardo castaño. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco REDISEP® 4 g), eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos, gradiente de 12 minutos, proporcionó 31,6 mg de un aceite de color castaño. El aceite se almacenó sobre hexanos durante el fin de semana. Los hexanos se eliminaron por decantación y el hexano restante se eliminó del producto cromatografiado al vacío. Rendimiento: 32,0 mg de un aceite de color pardo castaño (65,5 %). CLEM: *m/z* 362,0 patrón w/Br (M+H). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Intermedio 36C: (*R*)-2-bromo-8-(2,5-dimetilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina



Una solución de (*R*)-1-(3-amino-6-bromopiridin-2-il)-5-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-2-ona (31,8 mg, 0,088 mmol) en ácido acético (1,2 ml) con 8,21 microlitros de H₂SO₄ concentrado se calentó a 80 °C durante 20 minutos. La solución de ácido acético del sustrato inicialmente era de color verde, pero se volvió de color castaño tan pronto como se añadió el ácido sulfúrico. La reacción se analizó por LCMS después de 10 minutos y se juzgó que estaba incompleta. La temperatura del bloque calefactor aumentó a 120 °C y la agitación continuó durante 45 minutos. En este punto la mezcla de reacción se analizó por LCMS y se juzgó que la reacción se había completado (*m/z* 242,0 patrón w/Br, M+H para el producto deseado). La mezcla de reacción se concentró a sequedad a alto vacío. Se añadieron EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃, las capas se separaron, la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir 14,3 mg de un aceite de color castaño (47,3 %). CLEM: *m/z* 342,0 patrón w/Br (M+H). El producto en bruto se usó tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 36

Una solución de (*R*)-2-bromo-8-(2,5-dimetilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (13,6 mg, 0,040 mmol) y 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (12,6 mg, 0,048 mmol) en dioxano (0,4 ml) y fosfato tripotásico (solución ac. 2,0 M) (54,0 μl, 0,108 mmol) se desgasificó durante varios minutos con N₂. Mientras todavía se estaba desgasificando, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (2,6 mg, 3,97 μmol) mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 1 h/15 min. En este momento la reacción se analizó por LCMS y se juzgó que estaba incompleta. Se añadió más ácido borónico (6,3 mg, 0,60 equiv.) a temperatura ambiente y después de desgasificar, se añadió también dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (2,6 mg, 3,97 μmol). El vial se cerró herméticamente, y se calentó a 90 °C durante 45 min. En ese momento la reacción se analizó por LCMS y como no se observó ningún cambio desde el primer

análisis, se juzgó que la reacción se había completado. El componente principal era el producto deseado (m/z 400,1, M+H para el producto deseado). La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con metanol y se filtró a través de un filtro de jeringa de 13 mm con una membrana de nailon de $0,45 \mu$ y el filtrado se purificó en las condiciones siguientes:

5 Columna: XBridge C18, 19×200 mm, partículas de $5 \mu\text{m}$; 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 20-60 % durante 19 minutos, después una parada de 4 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.

10 El rendimiento del producto fue de 9,6 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final.

15 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ mm, partículas de $1,7 \mu\text{m}$; 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: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

20 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ mm, partículas de $1,7 \mu\text{m}$; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua 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; Detección: UV a 220 nm.

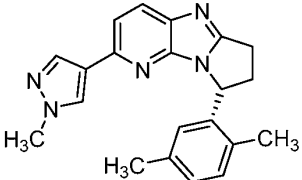
25 CLEM, producto purificado: m/z 400,1 (M+H), 799,2 (2M+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 2H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,03-5,88 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

30 Los ejemplos de la tabla 4 siguiente se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 36 mediante la sustitución del 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol con el ácido borónico o el éster borónico disponible en el comercio apropiado, tal como se describe en la última etapa de la preparación del ejemplo 36.

Tabla 4

N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
37		398,1	1,82	B
38		438,1	1,63	B
39		371,2	1,57	B

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	MS (M+1)	HPLC Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
40		344,0	1,50	B

ENSAYOS BIOLÓGICOS

5 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.

Ensayo HEK-Blue inducido por TNF o CD40L

10 En placas de ensayo (Labcyte, n.º de cat. LP-0200) se sembraron compuestos de ensayo diluidos en serie en DMSO a concentraciones finales que varían de 0,004 µM a 25 µM. A continuación, a la placa de ensayo se añadió TNFα (concentración final 0,5 ng/ml) o CD40L (concentración final 30 ng/ml) en tampón de ensayo [DMEM, 4,5 g/l de glucosa (Gibco, cat. 21063-029), FBS al 10 % (Sigma, F4135), 1 % de penicilina-estreptomicina (Gibco, n.º cat. 15140-122), 1 % de anti-anti (Gibco, n.º cat. 15240-112) y L-glutamina 2 mM (Gibco, n.º 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-κB 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.

25 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.

30 La Tabla 5 enumera los valores de CI₅₀ medidos en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF para los ejemplos 1 a 40 de la presente invención. Los resultados en la Tabla 5 se informan 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, como se ejemplifica en los ejemplos 1 a 40, mostraron valores de CI₅₀ medidos en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF de 25 µM o menos.

35

Tabla 5

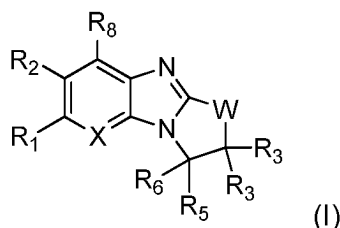
N.º de Ej.	Valor de la CI ₅₀ en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF	N.º de Ej.	Valor de la CI ₅₀ en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF
1	A (e1)	21	A (e1)
	B (e2)		B (e2)
	B (e3)		B (e3)
	B (e4)		A (e4)
2	A (e1)	22	A (e1)
	B (e2)		B (e2)
	B (e3)		B (e3)
	B (e4)		A (e4)
3	A (e1)	23	A (e1)
	A (e2)		B (e2)
	A (e3)		A (e3)
	B (e4)		A (e4)

(continuación)

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
4	A (DM)	24	A (DM) B (e1) B (e2) B (e3) A (e4)
5	A (DM)	25	A (rac) A (e1) A (e2)
6	A (DM)	26	A (rac) A (e1) C (e2)
7	B (DM)	27	A (rac) A (e2)
8	B (DM)	28	A (rac)
9	A (e1) A (e2) B (e3) B (e4)	29	B (rac) B (e2)
10	A (DM)	30	B (rac) B (e2)
11	A (e1) B (e4)	31	A (e1)
12	B (e2) C (e3) B (e4)	32	A (rac) A (e1) A (e2)
13	A (e1) B (e2) B (e3) B (e4)	33	A (e1) B (e2)
14	B (e1) A (e2) B (e3) A (e4)	34	A (rac) A (e1) B (e2)
15	A (DM) A (e1) C (e2) C (e4)	35	B (rac)
16	A (DM) A (e2) C (e3) A (e4)	36	A
17	A (DM)	37	A
18	B (DM) A (e1) C (e2)	38	B
19	B (e3)	39	B
0	A (DM)	40	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:

10 X es N;
W es:

- 15 (i) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{1-4}$;
(ii) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_y$; o
(iii) $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y}$;

cada Y es independientemente O, NR_4 o $\text{S}(\text{O})_p$;

x es cero, 1, 2 o 3;

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

20 R_1 es H, R_{1a} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} sustituido con de cero a 6 R_{1a} , alqueno 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, -CN, - CF_3 , - OCF_3 , - NO_2 , alquilo C_{1-6} sustituido con de cero a 6 R_{1a} , $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (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, -CN, -OH, - OCF_3 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{R}_d$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (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 $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{NOR}_b$, un anillo espirocarbociclilo o un anillo 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} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_b$, $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (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});

45 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} ;

50 cada R_{5a} se selecciona independientemente entre H, halo, -CN, -OH, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} o 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 $=\text{O}$;

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

55 cada R_{1a} es independientemente F, Cl, -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_{1-3} 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 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_d$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_d$, $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$, $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{R}_d$, $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_c\text{R}_c$;

cada R_a es independientemente halo, -CN, -OH, - NO_2 , - NH_2 , alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})$ (alquilo C_{1-3}), $-\text{C}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), $-\text{OC}(\text{O})$ (alquilo C_{1-3}),

-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), -
 5 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), -
 10 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), -
 15 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;
 cada R_b es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de
 20 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; cada R_d es independientemente H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de cero a 6 R_f, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con de
 25 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;
 30 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;
 35 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:

40 W es:

- (i) -(CR₃R₃)₁₋₃; o
 (ii) -(CR₃R₃)_x-Y-(CR₃R₃)_y;

45 x es cero, 1 o 2;

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

R₁ es H, R_{1a}, fluoroalquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₄ sustituido con de cero a 4 R_{1a}, alqueno C₂₋₄ sustituido con de cero a
 3 R_{1a}, -(CR_gR_g)_r(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(fenilo sustituido con de
 50 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});

cada R_{1a} es independientemente F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con de cero a 4 R_a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido
 con de cero a 4 R_a, alcoxi C₁₋₂ sustituido con de cero a 3 R_a, fluoroalcoxi C₁₋₂, heterocicloalquilo sustituido con de
 cero a 3 R_a, fenilo sustituido con de cero a 3 R_a o heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R_a;

cada R_a es independientemente F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -CHF₂ o -CF₃;

55 R₂ es H, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con de cero a 4 R_{1a} o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con
 de cero a 4 R_{1a};

cada R₃ es independientemente H, F, Cl, -CN, -OH, -OCF₃, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃ o alqueno C₂₋₃;

R₄ es H, alquilo C₁₋₃ sustituido con de cero a 4 R_{1a} o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 4 R_{1a};

60 R₅ es -(CR_gR_g)_r(carbociclilo de 3-6 miembros sustituido con de cero a 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(fenilo 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
 monocíclico sustituido con de cero a 3 R_{1a});

R₆ es H, alquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃;

R₈ es H, F, Cl, Br, -CN, fluoroalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; y

cada r es independientemente cero, 1 o 2.

65 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 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{1-4}$.

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 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_y$.

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 $-\text{Y-(CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$.

6. 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 $-\text{CR}_3\text{R}_3$;

R₁ es fenilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyentes seleccionados entre $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, morfolinilo, metilpiperazinilo y carboximetil piperazinilo;

R₂ es H;

cada R₃ es independientemente H, F u $-\text{OH}$;

R₅ es fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$ o ciclopropilo;

R₆ es H; y

R₈ es H.

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 dicho compuesto es:

2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (1); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (2); 8-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (3); 8-(2,5-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (4); 8-(2,5-dimetilfenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (5); 8-(2,5-dimetilfenil)-2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (6); 2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (7); 8-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (8); 8-(2-ciclopropilfenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (9); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (10); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (11); 2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-metoxifenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (12); 8-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (13); 2-(4-(6-fluoro-8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (14); 2-(4-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (15); 2-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (16); 4-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (17); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (18); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (19); 2-(5-(8-(2,5-dimetilfenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (20); 2-(4-(8-(2-ciclopropilfenil)-6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (21); 2-(4-(6-fluoro-8-(2-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (22); 2-(4-(6-fluoro-8-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (23); 2-(4-(6-fluoro-8-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (24); 2-(4-(8-(2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (25); 2-(4-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (26); 2-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (27); 4-(5-(8-(2-(difluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (28); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (29); 8-(2-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (30); 2-(4-(8-(2-metoxifenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (31); 2-(4-(8-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (32); 2-(4-(8-(2-ciclopropilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (33); 2-(4-(8-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (34); ácido 2-(4-(5-(8-(2-metoxifenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acético (35); (R)-2-(5-(8-(2,5-dimetilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (36); (R)-2-(4-(8-(2,5-dimetilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (37); (R)-8-(2,5-dimetilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (38); (R)-8-(2,5-dimetilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (39) o (R)-8-(2,5-dimetilfenil)-2-(1-metil-1H-

pirazol-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirrol[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridina (40).

5 8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en terapia.

10 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en terapia para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.

15 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, 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, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndromes periódicos asociados a criopinina, 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

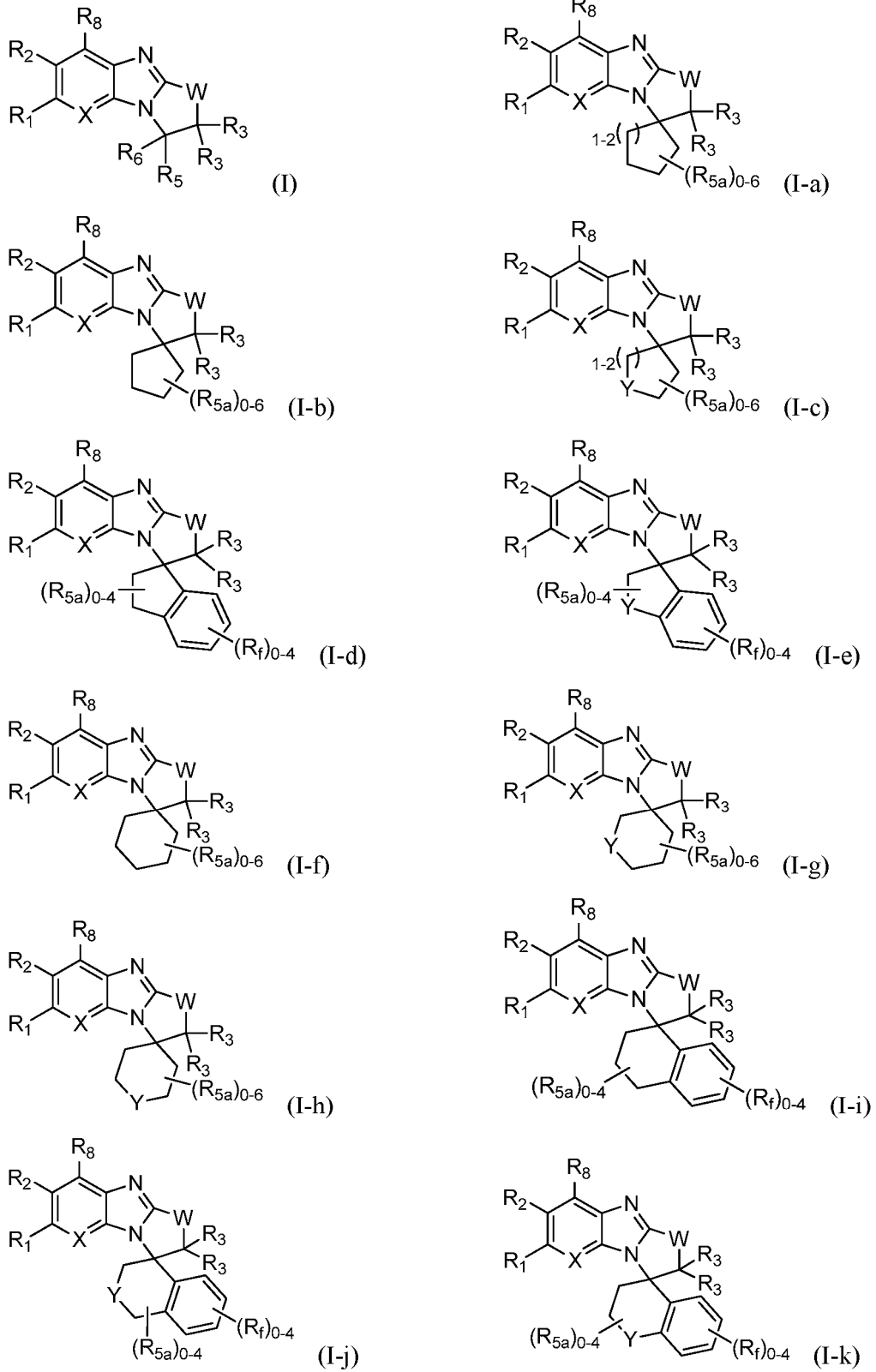


FIG. 2

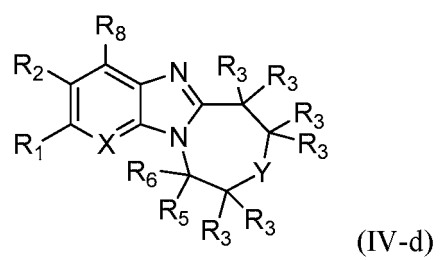
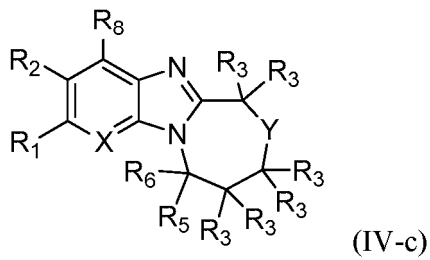
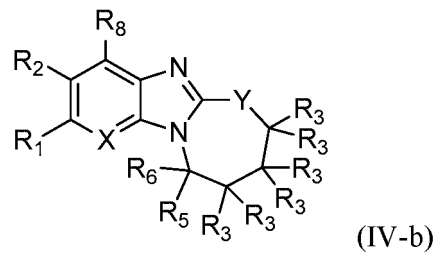
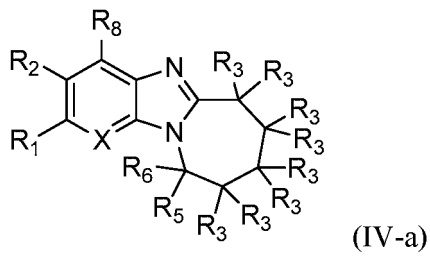
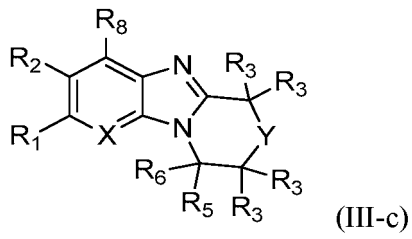
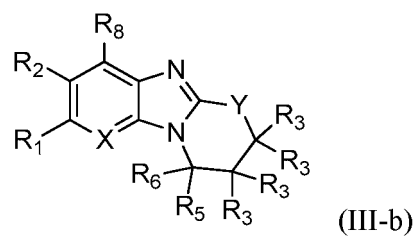
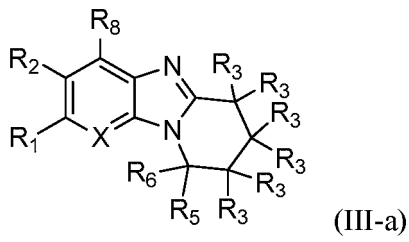
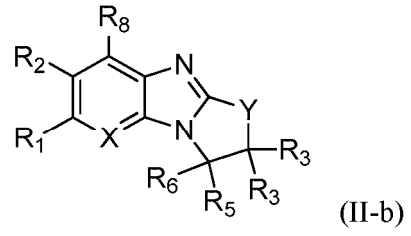
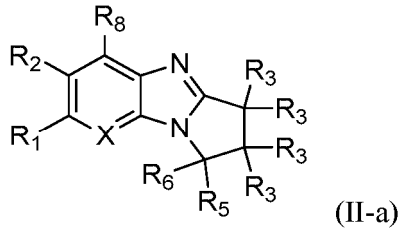


FIG. 3

