

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 650**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/06** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 19/06** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2016 PCT/US2016/022742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16149439**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2016 E 16712647 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3271362**

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

30 Prioridad:

**18.03.2015 US 201562134800 P**

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

**28.01.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARCIN, LAWRENCE R.;  
WROBLESKI, STEPHEN T. y  
DHAR, T.G. MURALI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 803 650 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 útiles como inhibidores de TNF

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

10 El TNF $\alpha$  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 a 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 $\alpha$  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 $\alpha$  forman complejos triméricos biológicamente activos que señalizan a través de los receptores 1 y 2 del TNF. El TNF $\alpha$  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 $\alpha$  y están disponibles comercialmente. El mecanismo de acción de los agentes terapéuticos basados en proteínas clínicamente probados dirigidos contra TNF $\alpha$  es actuar como antagonistas competitivos para inhibir la unión del TNF $\alpha$  a TNFR1 y TNFR2. Estos agentes incluyen anticuerpos específicos para TNF $\alpha$ , incluidos adalimumab, golimumab, certolizumab pegol e infliximab. Otro agente aprobado para el tratamiento de trastornos mediados por TNF $\alpha$  es etanercept, una quimera de la molécula de inmunoglobulina y el ectodominio TNFR2 que también evita la unión del TNF $\alpha$  a los receptores celulares.

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

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

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 $\alpha$  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 descubiertos como inhibidores eficaces de la actividad de TNF $\alpha$ . 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 $\alpha$  y que son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias.

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

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

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

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

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

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

### Breve descripción de los dibujos

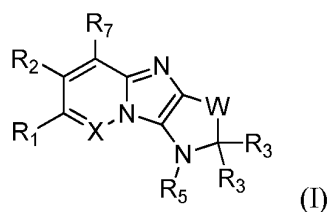
La invención se ilustra haciendo referencia a los dibujos adjuntos descritos a continuación.

La FIG. 1 muestra las estructuras de los compuestos de fórmula (II); los compuestos de fórmula (III-a) y fórmula (III-b) y los compuestos de fórmula (IV-a), fórmula (IV-b) y fórmula (IV-c).

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

### Descripción detallada

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



o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

X es CR<sub>6</sub> o N;  
W es:

- (i) -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>1-4</sub>; o
- (ii) -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>x</sub>-Y-(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>y</sub>;

cada Y es independientemente O, NR<sub>4</sub> o S(O)<sub>p</sub>;

x es cero, 1 o 2;

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

R<sub>1</sub> es H, R<sub>1a</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a 4 R<sub>1a</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>);

R<sub>2</sub> es H, halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>e</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>,

- $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ) o  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ );  
 cada  $\text{R}_3$  es independientemente H, halo, -CN, -OH,  $-\text{OCF}_3$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}_d$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{R}_d$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ) o  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ); o dos  $\text{R}_3$  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;  
 cada  $\text{R}_4$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_{1a}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ) o  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ );  
 $\text{R}_5$  es  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ),  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heterociclilo de 5-10 miembros sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ ) o  $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_{1a}$ );  
 $\text{R}_6$  es H, halo o -CN;  
 $\text{R}_7$  es H, halo, -CN, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ;  
 cada  $\text{R}_{1a}$  es independientemente F, Cl, -CN, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , arilo sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_d$ ,  $-\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ ,  $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{R}_d$ ,  $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_c\text{R}_c$ ;  
 cada  $\text{R}_a$  es independientemente halo, -CN, -OH,  $-\text{NH}_2$ , alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , fluoroalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-4}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , fluoroalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{OC}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ )<sub>2</sub>,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ , carbociclilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo mono o bicíclico,  $-\text{O}$ (arilo),  $-\text{O}$ (bencilo),  $-\text{O}$ (heterociclilo),  $-\text{S}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{S}$ (arilo),  $-\text{S}$ (heterociclilo),  $-\text{S}(\text{O})$ (arilo),  $-\text{S}(\text{O})$ (heterociclilo),  $-\text{S}(\text{O})_2$ (arilo),  $-\text{S}(\text{O})_2$ (heterociclilo),  $-\text{NHS}(\text{O})_2$ (arilo),  $-\text{NHS}(\text{O})_2$ (heterociclilo),  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}$ (arilo),  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}$ (heterociclilo),  $-\text{NH}$ (aril)- $\text{NH}$ (heterociclilo),  $-\text{NHC}(\text{O})$ (arilo),  $-\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{NHC}(\text{O})$ (heterociclilo),  $-\text{OC}(\text{O})$ (arilo),  $-\text{OC}(\text{O})$ (heterociclilo),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (arilo),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (heterociclilo),  $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ (arilo),  $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ (heterociclilo),  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (arilo),  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (heterociclilo),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (arilo),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (heterociclilo),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (arilo),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (heterociclilo),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (arilo),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{S}(\text{O})_2$ (arilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{S}(\text{O})_2$ (heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (arilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{C}(\text{O})$ (arilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{C}(\text{O})$ (heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (arilo),  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (heterociclilo),  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{C}(\text{O})\text{O}$ (arilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{C}(\text{O})\text{O}$ (heterociclilo),  $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(heterociclilo),  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(heterociclilo),  $-\text{NHP}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(heterociclilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(arilo),  $-\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ ) $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil  $\text{C}_{1-3}$ )(heterociclilo) o  $-\text{Si}$ (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ )<sub>3</sub>;  
 cada  $\text{R}_b$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$  o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$ ;  
 cada  $\text{R}_c$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$  o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$  o cuando se unen al mismo nitrógeno, dos  $\text{R}_c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con  $\text{R}_g$ ;  
 cada  $\text{R}_d$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$  o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$ ;  
 cada  $\text{R}_e$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6  $\text{R}_f$ , arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$  o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_f$ ;  
 cada  $\text{R}_f$  es independientemente H, halo, -OH, -CN, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6  $\text{R}_a$ , arilo sustituido con de cero a 3  $\text{R}_a$  o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $\text{R}_a$ ;  
 cada  $\text{R}_g$  es independientemente H, F, -OH, -CN, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-\text{CF}_3$  o fenilo;  
 cada  $p$  es independientemente cero, 1 o 2; y  
 cada  $r$  es independientemente cero, 1, 2, 3 o 4.
- 65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X es  $\text{CR}_6$  y W,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  se definen en el primer aspecto. En



- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-CR}_3\text{R}_3\text{-}$ ; y X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de los compuestos de fórmula (V-d). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{1-4}\text{-}$ ; y X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (II), fórmula (III-a), fórmula (IV-a) y fórmula (V-a). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$ ; y X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (III-b), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (V-b), fórmula (V-c) y fórmula (V-d). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$  o  $-\text{Y-CR}_3\text{R}_3\text{-}$ ; y X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos de fórmula (III-a) y fórmula (III-b). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-}$ ,  $-\text{Y-(CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$  o  $-\text{CR}_3\text{R}_3\text{-Y-CR}_3\text{R}_3\text{-}$ ; y X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización se incluyen los compuestos de fórmula (IV-a), fórmula (IV-b) o fórmula (IV-c). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_4\text{-}$ ,  $-\text{Y-(CR}_3\text{R}_3)_3\text{-}$ ,  $-\text{CR}_3\text{R}_3\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$  o  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-CR}_3\text{R}_3\text{-}$ ; y X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos de fórmula (V-a), fórmula (V-b), fórmula (V-c) o fórmula (V-d). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$ ; Y es O; y X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (III-b), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (V-b), fórmula (V-c) y fórmula (V-d). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$ ; Y es NR<sub>4</sub>; y X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (III-b), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (V-b), fórmula (V-c) y fórmula (V-d). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es  $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x\text{-Y-(CR}_3\text{R}_3)_y\text{-}$ ; Y es S(O)<sub>p</sub>; y X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, p, x e y se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen las estructuras de fórmula (III-b), fórmula (IV-b), fórmula (IV-c), fórmula (V-b), fórmula (V-c) y fórmula (V-d). En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es CR<sub>6</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que X es N.
- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>1</sub> es H, R<sub>1a</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub> o alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a 4 R<sub>1a</sub>; y X, W, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto.
- 55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>1</sub> es: F, Cl, Br, -CN; y X, W, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto.
- 60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>1</sub> es R<sub>1a</sub>; y X, W, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto.
- 65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>1</sub> es: F, Cl, Br, -CN; y X, W, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto.
- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>1</sub> es: F, Cl, Br, -CN; y X, W, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto.

farmacéuticamente del mismo, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con de cero a 6  $R_{1a}$  o alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con de cero a 4  $R_{1a}$ ; y X, W,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_7$  se definen en el primer aspecto.

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde  $R_1$  es  $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ) o  $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ); y X, W,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_g$  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  $R_1$  es  $-CH_2$  (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-CH_2$ (arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-CH_2$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ) o  $-CH_2$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ).

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde  $R_1$  es carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ , arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ , heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$  o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ; y X, W,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_7$  se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos también los compuestos en los que  $R_1$  es  $-CH_2$  (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-CH_2$ (arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-CH_2$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ) o  $-CH_2$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ).

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde  $R_2$  es H, halo,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con de cero a 6  $R_{1a}$ ; y X, W,  $R_{1a}$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_7$  se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que  $R_2$  es H, halo,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  u  $-OCF_3$ . En esta realización también están incluidos los compuestos en los que  $R_2$  es H, F, Cl o  $-CH_3$ .

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde  $R_2$  es  $-(CR_gR_g)OR_e$ ,  $-(CR_gR_g)NR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)S(O)_pR_b$ ,  $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ) o  $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ); y X, W,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_e$ ,  $R_g$ , 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  $R_1$  es  $-CH_2$  (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-CH_2$ (arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-CH_2$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ) o  $-CH_2$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ).

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada  $R_3$  es independientemente H, halo,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OCF_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$ ,  $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$ ,  $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rOR_e$ ,  $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$ ,  $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ ,  $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ) o  $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ); y X, W,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_g$ , P y r se definen en el primer aspecto.

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada  $R_3$  es independientemente H, halo,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OCF_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ ; y X, W,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $R_7$  se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que  $R_3$  es H,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OCF_3$ , alquilo  $C_{1-3}$  o fluoroalquilo  $C_{1-3}$ . En esta realización están incluidos también los compuestos en los que  $R_3$  es H,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CH_3$  y  $-CF_3$ .

50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada  $R_3$  es independientemente H,  $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$ ,  $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$ ,  $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rOR_e$ ,  $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$ ,  $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$ ,  $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ , o  $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$ ; y X, W,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_g$ , p y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que cada  $R_g$  es H o  $-CH_3$ .

60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada  $R_3$  es independientemente H,  $-(CR_gR_g)_r$ (carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (arilo sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ),  $-(CR_gR_g)_r$ (heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ) o  $-(CR_gR_g)_r$ (heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3  $R_{1a}$ ); y X, W,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_g$  y r se definen en el primer aspecto.

65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde dos  $R_3$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman  $C=O$ ,

C=NOR<sub>b</sub>, un grupo espirocarbociclilo o un grupo espiroheterociclilo; los R<sub>3</sub> restantes son H, -OH o -CH<sub>3</sub>; y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>b</sub> se definen en el primer aspecto.

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en la que cada R<sub>3</sub> es independientemente H, -OH o -CH<sub>3</sub>; y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>x</sub>-Y-(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>y</sub>-; Y es NR<sub>4</sub>; R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub>; y X, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, x e y se definen en el primer aspecto.

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>x</sub>-Y-(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>y</sub>-; Y es NR<sub>4</sub>; R<sub>4</sub> es -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -C(O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub> o -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>; y X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, x e y se definen en el primer aspecto.

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>x</sub>-Y-(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>y</sub>-; Y es NR<sub>4</sub>; R<sub>4</sub> es -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>); y X, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>1a</sub>, r, x e y se definen en el primer aspecto.

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>5</sub> es -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>); y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R<sub>5</sub> es -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>). En esta realización están incluidos también compuestos en los que cada R<sub>9</sub> es H o -OH.

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>5</sub> es -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(fenilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>); y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R<sub>5</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(fenilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>). En esta realización están incluidos también compuestos en los que R<sub>5</sub> es fenilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>.

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>5</sub> es -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-10 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>); y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y r se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R<sub>5</sub> es -(CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>). En esta realización están incluidos también compuesto en los que cada R<sub>9</sub> es H.

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>6</sub> es H, F, Cl o -CN; y W, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R<sub>6</sub> es H o F. en esta realización también están incluidos los compuestos en los que R<sub>6</sub> es H.

50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>7</sub> es H, halo o -CN; y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es H, F, Cl o -CN. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es H, F o -CN.

55 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>7</sub> es H, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es H, haloalquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

60 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>7</sub> es H, fluoroalquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es H, fluoroalquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es fluoroalquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

65 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde R<sub>7</sub> es H, F, Cl, -CN, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y X, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es H, F, -CN, -CF<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que R<sub>7</sub> es H, F o -CF<sub>3</sub>.



Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde X es CR<sub>6</sub>; W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>1-2</sub>; R<sub>1</sub> es arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub> o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>; R<sub>2</sub> es H, F, Cl o alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sub>3</sub> es independientemente H, -OH o -CH<sub>3</sub>; R<sub>5</sub> es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolinonilo, benzoimidazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>; R<sub>6</sub> es H o -CH<sub>3</sub>; cada R<sub>1a</sub> es independientemente F, Cl, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, morfolinilo o metiloxadiazolilo; y cada R<sub>a</sub> es independientemente F, -OH, -CN o -NH<sub>2</sub>.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; X es CR<sub>6</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-. En esta realización también están incluidos los compuestos en los que W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde: X es CR<sub>6</sub>; W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> es fenilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, morfolinilo o metiloxadiazolilo; R<sub>2</sub> es H, Cl o -CH<sub>3</sub>; cada R<sub>3</sub> es H o -CH<sub>3</sub>; R<sub>5</sub> es fenilo sustituido con de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>; o isoquinolinilo; y R<sub>6</sub> es H.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde: X es CR<sub>6</sub>; W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> es fenilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, morfolinilo o metiloxadiazolilo; R<sub>2</sub> es H, Cl o -CH<sub>3</sub>; R<sub>5</sub> es fenilo sustituido con de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>; o isoquinolinilo; y R<sub>6</sub> es H.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente del mismo, en donde dicho compuesto es 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (1); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (2); 1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (3); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (4); 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (5); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (6); 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (7); 1-(isoquinolin-1-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (8); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(o-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (9); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (10); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (11); 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (12); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (13); 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (14); 4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (15); 2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (16); 2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (17); 2-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (18); 4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (19); 1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (20); 2-(5-(7-cloro-1-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (21); 7-cloro-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (22); 7-cloro-1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (23); 1-(2,3-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (24); 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (25); 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (26); 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (27); 1-(2-etilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (28); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (29); 1-(2,4-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (30); 1-(2-clorofenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (31); 1-(5-cloro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (32); 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (33); 2-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (34); 2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (35); 2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (36); 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (37); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (38); 1-(2,5-dimetilfenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (39); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (40)

o 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (41).

### Definiciones

5 Los expertos 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.

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

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

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

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

25 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,

30



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

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

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

40 El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

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

45 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 C<sub>1-6</sub>" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno o seis átomos de carbono.

55 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 C<sub>1-4</sub>" pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos representativos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CFCl<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

60 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 C<sub>1-4</sub>" pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "cianoalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con

uno o más grupos ciano. Por ejemplo, "cianoalquilo" incluye  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  y cianoalquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

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

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  $\text{C}_{2-6}$ " representa grupos alquenilo de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

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  $\text{C}_{2-6}$ " 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 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  $\text{C}_{3-6}$ " representa grupos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático, que tienen un doble enlace. Por ejemplo, cicloalquenilo  $\text{C}_{5-6}$  representa ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "cicloalquinilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene un triple enlace. Por ejemplo, cicloalquinilo  $\text{C}_{5-6}$  representa ciclopentinilo y ciclohexinilo.

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

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  $\text{C}_{1-4}$ " pretende incluir grupos haloalcoxi  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ .

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  $\text{C}_{1-4}$ " pretende incluir grupos fluoroalcoxi  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ .

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

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.

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.

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

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

- condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y con la condición además de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El anillo heterociclo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.
- Los grupos heterociclilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.
- El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros y bicíclicos de 9 o 10 miembros, aromáticos, sustituidos o sin sustituir, que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene 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 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, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo y pirrolopiridilo.
- 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.
- 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 $\alpha$  o eficaz para tratar o prevenir patologías autoinmunes y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiples y artritis reumatoide.

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

10 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  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . 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  $-\text{CD}_3$ .

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

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

35 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.

45 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.

50 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 alginico; agentes aglutinantes, tal como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia y agentes lubricantes, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. De manera adicional, un comprimido puede estar sin recubrimiento o recubierto mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a

modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y acetato butirato de celulosa.

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

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

15 Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido alginico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; 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 saporífero y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

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

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

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

65 Los compuestos de fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, por vía subcutánea y/o por vía intramuscular mediante cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tal como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica

de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua y suspensiones acuosas u oleaginosas.

5 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones inyectables, estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles, usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados, para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla 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).

15 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan de manera convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio 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.

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

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

35 Los transportadores, adyuvantes y vehículos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR® (BASF) 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 de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxiopropil-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

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

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

65 Las cantidades de los compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de manera rutinaria usando métodos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente

0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente de entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

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

15 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.

20 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

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

35 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.

40 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).

60 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.

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



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

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

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

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

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

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

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

35 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. La presente realización puede incluir el uso para la fabricación de un medicamento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del cáncer.

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

45 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad funcional de TNF $\alpha$  con valores de CI<sub>50</sub> de menos de 10  $\mu$ M, por ejemplo, de 0,001 a menos de 10  $\mu$ M, medido mediante el ensayo HEK-Blue inducido por TNF. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad funcional de TNF $\alpha$  con valores de CI<sub>50</sub> de menos de 1  $\mu$ M, por ejemplo, de 0,001 a menos de 1  $\mu$ M. Otros compuestos preferidos inhiben la actividad funcional del TNF $\alpha$  con valores de CI<sub>50</sub> de 100 nM y menos, por ejemplo, de 1 a 100 nM.

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

#### MÉTODOS DE PREPARACIÓN

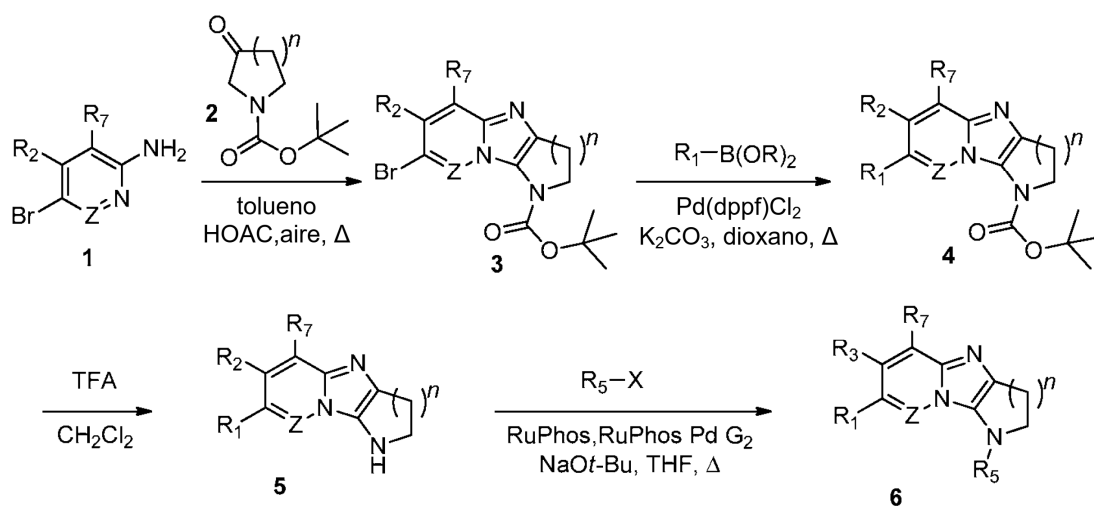
55 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica. A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden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

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

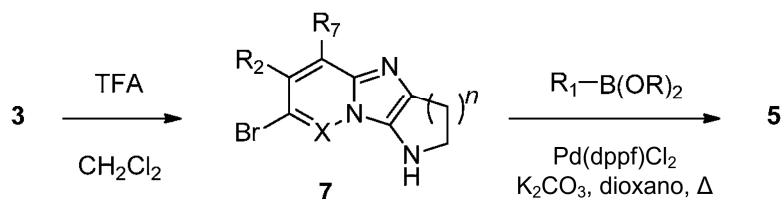
El esquema 1 ilustra una síntesis general de los compuestos 6, que incluyen imidazo[1,2-a]piridinas en donde Z = CH e imidazo[1,2-b]piridazinas en donde Z = N. La reacción de las aminopiridinas sustituidas o aminopirazinas sustituidas 1 con las cetonas heterocíclicas N-protegidas 2 en donde n = 1-3, tales como, pero sin limitación, 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido débil, tal como ácido acético, proporciona heterociclos tricíclicos condensados de estructura 3. La formación de los compuestos 3 requiere un calentamiento prolongado (24-72 horas) en un disolvente apropiado, tal como tolueno, que facilita la eliminación azeotrópica del agua usando un aparato Dean-Stark y la exposición concomitante al oxígeno atmosférico. Los compuestos 3 se pueden hacer reaccionar después con diferentes ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos ( $R_1-B(OR)_2$ ) en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar, usando un catalizador de paladio tal como  $PdCl_2(dppf)$ , para sintetizar los compuestos 4, donde  $R_1$  representa diversos grupos arilo y heteroarilo. La eliminación del grupo protector *tert*-butiloxycarbonilo usando condiciones estándar conocidas por un experto en la técnica, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano, proporciona compuestos de estructura 5. El acoplamiento cruzado C-N catalizado por paladio de los compuestos 5 con diversos haluros de arilo y heteroarilo ( $R_5-X$ ) en condiciones de Buchwald-Hartwig proporciona compuestos de estructura general 6. El precatalizador de RuPhos de 2ª generación, también conocido como cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), en combinación con RuPhos y *tert*-butóxido de sodio es particularmente útil para afectar la W-arilación de los compuestos 5.

Esquema 1



Como alternativa, tal como se representa en el esquema 2, también se pueden preparar los intermedios de estructura 5 a partir de los compuestos 3 mediante una secuencia de reacción en donde se intercambia el orden de las etapas de desprotección de W promovida por ácido y el acoplamiento de Suzuki. Esta ruta alternativa es particularmente útil cuando  $R_1$  contiene un grupo funcional lábil al ácido.

Esquema 2



## Abreviaturas

DCM	diclorometano
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
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
RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

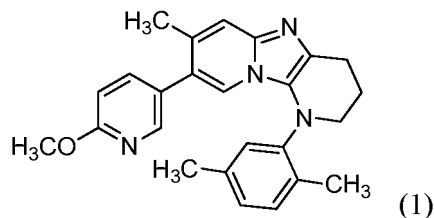
5

## Ejemplos

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

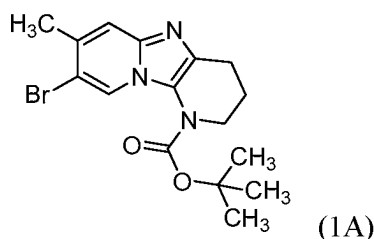
## 25 Ejemplo 1

1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



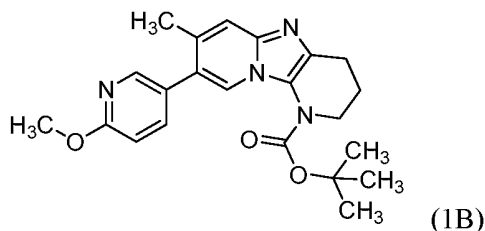
30

Intermedio 1A: 8-bromo-7-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



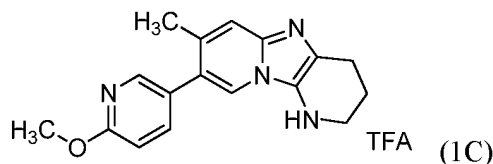
Una mezcla de 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (5,0 g, 26,7 mmol), 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,33 g, 26,7 mmol) y ácido acético (0,153 ml, 2,67 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo. El agua se destiló azeotrópicamente usando un aparato Dean-Stark. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 2 h para promover la deshidrogenación oxidativa. La solución oscura resultante se concentró a alto vacío para proporcionar un aceite de color negro. El aceite se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La porción acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó dos veces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar 8-bromo-7-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,18 g, 3,06 mmol, 12 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 366,1, 368,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,13 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,76 (s a, 2H), 2,93 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Intermedio 1B: 8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 8-bromo-7-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,546 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (84 mg, 0,546 mmol), solución 2 M de carbonato potásico acuoso (426 μl, 0,852 mmol) y dioxano (4 ml) se purgó burbujeando nitrógeno durante 10 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (44,6 mg, 0,055 mmol), el recipiente se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente con un tapón de teflón y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (189 mg, 0,455 mmol, 83 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 395,20; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,17 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (dd, J= 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,76 (s a, 2H), 2,96 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,45 (s a, 9H).

Intermedio 1C: 8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA



Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (187 mg, 0,474 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (114 mg, rendimiento cuantitativo). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 295,2.

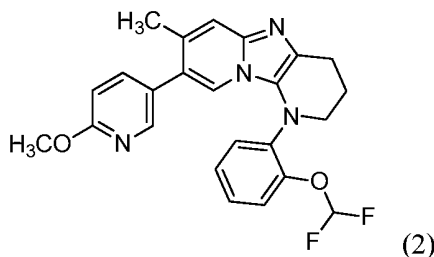
### Ejemplo 1

Una mezcla de RuPhos (2-diciclohexilfosfin-2',6'-diisopropoxibifenilo) (0,014 g, 0,031 mmol), RuPhos Pd G2 (cloro(2-

diciclohexilfosfin-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (0,012 g, 0,015 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,018 g, 0,183 mmol) se tapó en un recipiente de alta presión y se purgó con nitrógeno. A este recipiente se le añadió una solución de 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (0,023 g, 0,122 mmol) y 8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (18,0 mg, 0,061 mmol) disuelto en THF (4 ml). El recipiente se calentó a 85 °C durante 16 h. El recipiente se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se destapó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice (1 g), eluyendo con acetato de etilo para eliminar las impurezas no polares. Después el material se eluyó con MeOH al 5 %/acetato de etilo para obtener el producto deseado con material de partida sin reaccionar. La última fracción se concentró y el residuo se purificó otra vez mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 50-90 % durante 15 minutos, después una parada de 6 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (1,9 mg, 9 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 399,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,16 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58-3,37 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,34 (s a, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 2H).

### Ejemplo 2

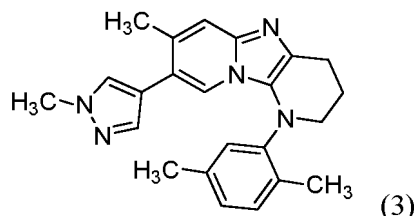
1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



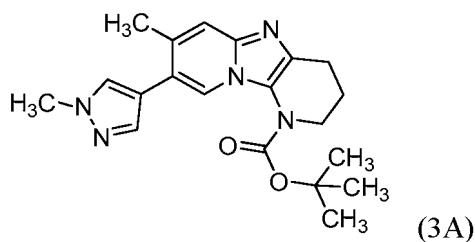
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usado en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 1C, 18,0 mg, 0,061 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benceno (0,027 g, 0,122 mmol) para proporcionar 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (2,0 mg, 7 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 437,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s a, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 74,3 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75-3,54 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,87-1,74 (m, 2H).

### Ejemplo 3

1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

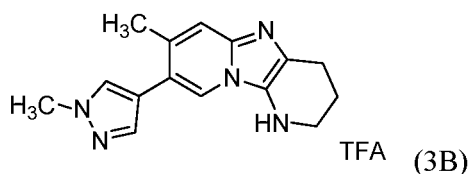


Intermedio 3A: 7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-7-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 1A, 200 mg, 0,546 mmol) con ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (68,8 mg, 0,546 mmol) para proporcionar 7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (62,5 mg, 30 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 368,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (s a, 2H), 2,94 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,37 (d, J= 0,8 Hz, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,46 (s a, 9H).

10 Intermedio 3B: 1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA



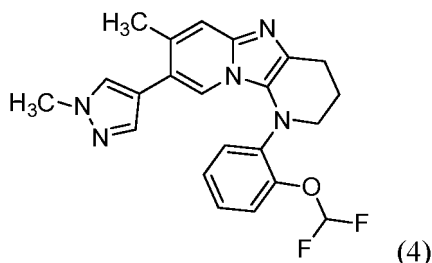
15 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (62 mg, 0,169 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (64 mg, rendimiento cuantitativo). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 268,2.

### Ejemplo 3

25 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (28 mg, 0,073 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (0,027 g, 0,147 mmol) para proporcionar 1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (2,2 mg, 9 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 372,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,97-1,77 (m, 2H).

### Ejemplo 4

35 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

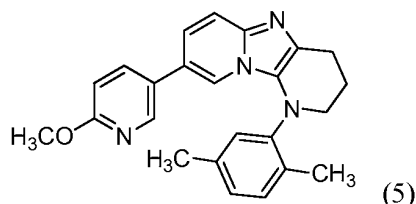


40 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 3B, 25 mg, 0,066 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benceno (0,029 g, 0,131 mmol) para proporcionar 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (1,8 mg, 7 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 410,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,35 (t, J= 74,5 Hz, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,31 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74-3,56 (m, 2H), 2,83 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,87-

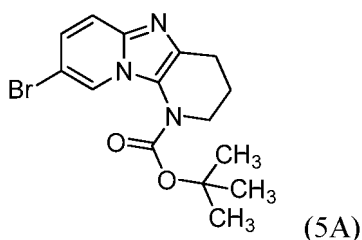
1,79 (m, 2H).

### Ejemplo 5

5 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

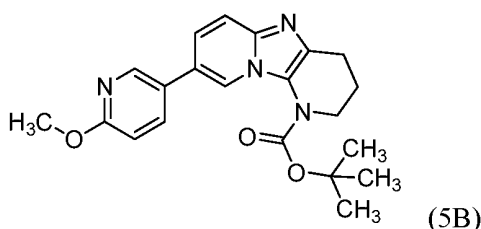


10 Intermedio 5A: 8-bromo-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



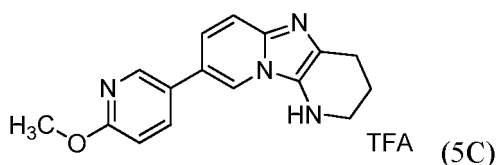
Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (7,80 g, 45,1 mmol), 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,98 g, 45,1 mmol) y ácido acético (0,258 ml, 4,51 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo. El agua se destiló azeotrópicamente usando un aparato Dean-Stark. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 2 h para promover la deshidrogenación oxidativa. La solución de color negro resultante se concentró a alto vacío para proporcionar un aceite de color negro. El aceite de color negro se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La porción acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó dos veces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar 8-bromo-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,74 g, 7,78 mmol, 17 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 352,1, 354,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,07 (dd, J= 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,18 (dd, J= 9,5, 2,0 Hz, 1H), 3,75 (s a, 2H), 2,94 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Intermedio 5B: 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



30 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,284 mmol) con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (43,4 mg, 0,284 mmol) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (89 mg, 0,222 mmol, 78 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 381,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (dd, J= 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s a, 2H), 2,98 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,12 (dc, J= 6,6, 5,8 Hz, 2H), 1,48 (s a, 9H).

40 Intermedio 5C: 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA



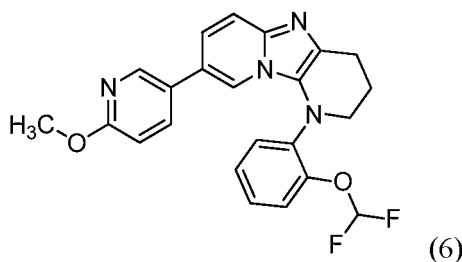
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 1,183 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío. El residuo se cristalizó en THF (10 ml) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (205 mg, 0,509 mmol, 43,1 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color amarillo claro. LC/MS (M+H) 281,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,59-8,45 (m, 2H), 8,04 (dd, J= 12,7, 9,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J= 13,8, 9,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 9,3, 0,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 8,7, 0,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,96 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 2,10 (dt, J= 11,3, 6,0 Hz, 2H).

### Ejemplo 5

Seguendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usado en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (30 mg, 0,076 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (28,2 mg, 0,152 mmol) para proporcionar 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (21,4 mg, 0,055 mmol, 72 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 385,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,63-3,41 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00-1,78 (m, 2H).

### Ejemplo 6

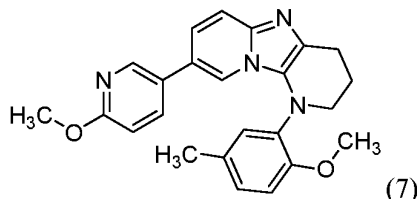
1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



Seguendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 55 mg, 0,108 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benceno (48,3 mg, 0,216 mmol) para proporcionar 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (6,5 mg, 0,015 mmol, 14 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 423,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19-8,13 (m, 1H), 7,76 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J= 74,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,64 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H).

### Ejemplo 7

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



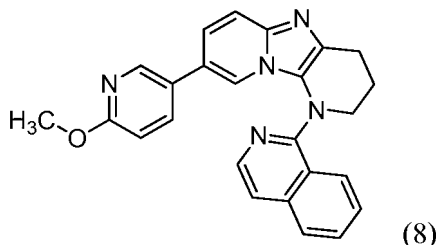
Seguendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 35 mg, 0,089 mmol) con 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno (89 mg, 0,444 mmol) para proporcionar 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b'] dipiridina (9,1 mg, 0,022 mmol, 25 % de



rendimiento). LC/MS (M+H) 401,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,95-6,83 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,71-3,54 (m, 2H), 2,86 (s a, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,76 (m, 2H).

### 5 Ejemplo 8

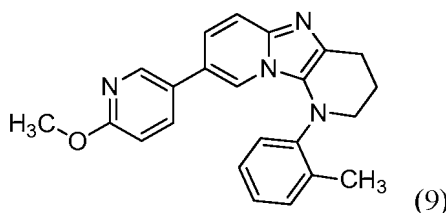
1-(isoquinolin-1-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



10 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo [1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) se hizo reaccionar con 1-bromo-2-metilnaftaleno (28,0 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 1-  
15 (isoquinolin-1-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (20,4 mg, 0,050 mmol, 79 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 408,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 7,83 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,75 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,22-4,00 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,99-2,86 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 2H).

### 20 Ejemplo 9

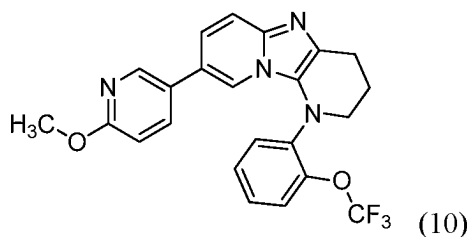
8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(*o*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



25 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-2-metilbenceno (21,69 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-  
30 (3-il)-1-(*o*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (13 mg, 0,035 mmol, 55 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 371,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,44 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,98-1,78 (m, 2H).

### 35 Ejemplo 10

8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



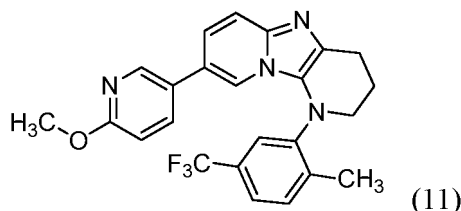
40 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno (30,6 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (8,4 mg, 0,019 mmol, 30 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 441,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,63

(d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,43 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,57-6,49 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s a, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H).

### Ejemplo 11

5

8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

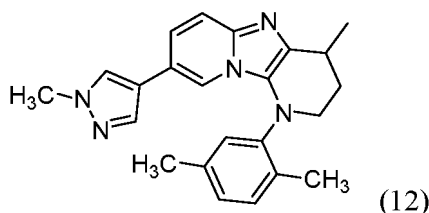


10 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometil)benzono (30,8 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (15,3 mg, 0,035 mmol, 55 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 439,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H).

15

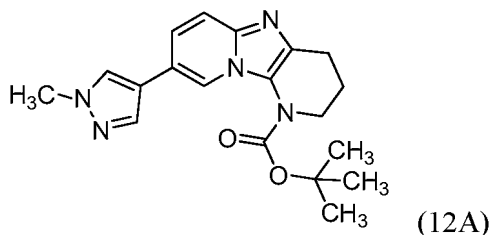
### Ejemplo 12

20 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



25

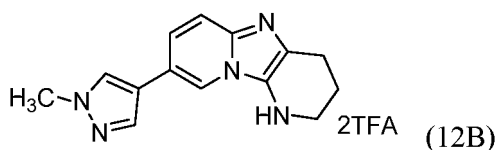
Intermedio 12A: 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



30 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 5A, 133 mg, 0,378 mmol) con ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (47,5 mg, 0,378 mmol) para proporcionar 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (98 mg, 0,277 mmol, 73 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 354,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,02 (dd, J= 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd, J= 9,2, 0,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 9,2, 1,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,78 (s a, 2H), 2,96 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,49 (s a, 9H).

35

Intermedio 12B: 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA



40 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (93 mg, 0,263 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a

temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (132 mg, 0,274 mmol, rendimiento cuantitativo). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 254,2.

5

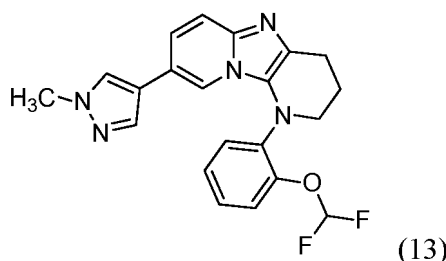
**Ejemplo 12**

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (65 mg, 0,135 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (50,0 mg, 0,270 mmol) para proporcionar 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (19,8 mg, 0,055 mmol, 41 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 358,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,39 (m, 2H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00-1,77 (m, 2H).

15

**Ejemplo 13**

1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



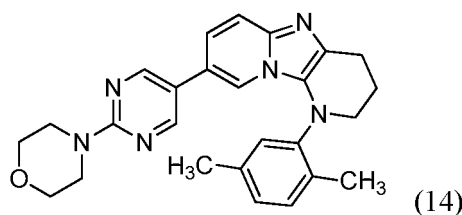
20

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (intermedio 12B, 65 mg, 0,135 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benceno (60,2 mg, 0,270 mmol) para proporcionar 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (12,2 mg, 0,031 mmol, 10 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 396,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,38 (t, J= 74,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J= 9,7 Hz, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 1H), 6,32 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 2H), 2,84 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H).

25

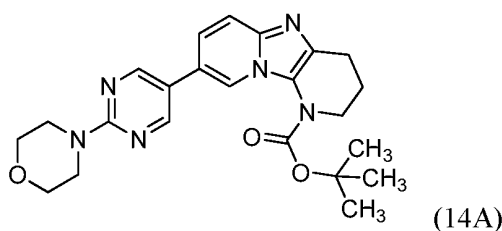
**Ejemplo 14**

4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina



35

Intermedio 14A: 8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



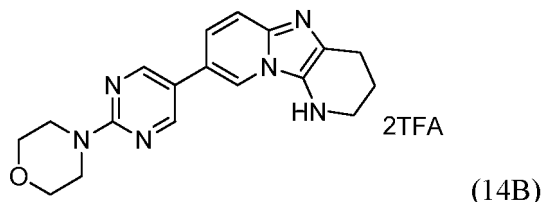
40

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 5A, 120 mg, 0,341 mmol) con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (109 mg, 0,375 mmol) para proporcionar 8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,275 mmol, 81 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 437,3; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,

cloroformo-d)  $\delta$  8,56 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 9,3, 1,7 Hz, 1H), 3,84 (dt, J= 33,3, 4,5 Hz, 10H), 2,97 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,12 (dc, J= 6,5, 5,8 Hz, 2H), 1,50 (s a, 9H).

Intermedio 14B: 4-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, 2 TFA

5



Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (117 mg, 0,268 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 4-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, 2 TFA (155 mg, rendimiento cuantitativo). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 337,2.

10

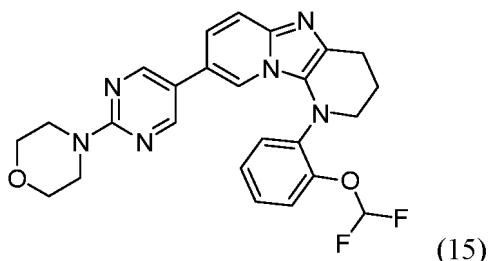
#### 15 Ejemplo 14

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, 2 TFA (37,8 mg, 0,067 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenzo (24,8 mg, 0,134 mmol) para proporcionar 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (5,8 mg, 0,013 mmol, 20 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 441,3; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,36 (s, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,35 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,00 (s a, 1H), 6,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,74-3,60 (m, 8H), 3,60-3,41 (m, 2H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,01-1,79 (m, 2H).

20

#### 25 Ejemplo 15

4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina



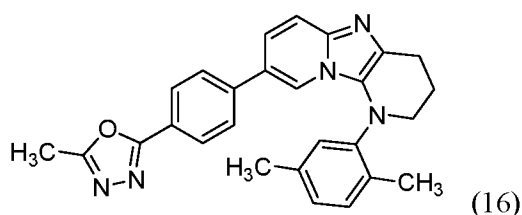
30

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, 2 TFA (intermedio 14B, 37,8 mg, 0,067 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benzo (29,9 mg, 0,134 mmol) para proporcionar 4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (5,6 mg, 0,012 mmol, 18 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 479,3; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,42 (s, 2H), 7,60 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J= 74,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 6,32 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 3,77-3,55 (m, 10H), 2,86 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H).

35

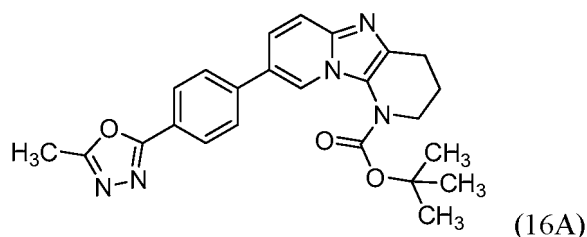
#### 40 Ejemplo 16

2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



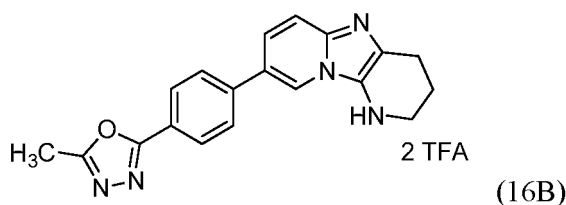
45

Intermedio 16A: 8-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 5A, 250 mg, 0,710 mmol) con ácido (4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)borónico (159 mg, 0,781 mmol) para proporcionar 8-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (162 mg, 0,375 mmol, 52,9 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 432,2.

Intermedio 16B: 2-metil-5-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol, 2 TFA



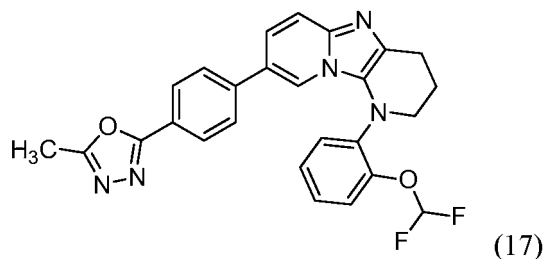
15 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 8-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (162 mg, 0,375 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El disolvente residual se eliminó a alto vacío para proporcionar 2-metil-5-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol, 2 TFA (242 mg, rendimiento cuantitativo). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 332,1.

### Ejemplo 16

25 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-metil-5-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol, 2 TFA (50 mg, 0,089 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenzo (33,1 mg, 0,179 mmol) para proporcionar 2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (1,8 mg, 3,89  $\mu$ mol, 4 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 436,2; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 7,44 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,61-3,42 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,01-1,80 (m, 2H).

### Ejemplo 17

35 2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



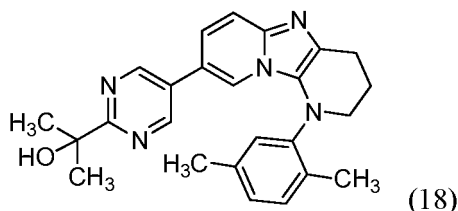
40 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-metil-5-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol, 2 TFA (intermedio 16B, 50 mg, 0,089 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benzo (39,9 mg, 0,179 mmol) para proporcionar 2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (1,8 mg, 3,80  $\mu$ mol, 4,3 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 474,2; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02-7,93 (m, J= 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, J= 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J= 74,4 Hz,

1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,19 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 6,40 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,78-3,63 (m, 2H), 2,89 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H).

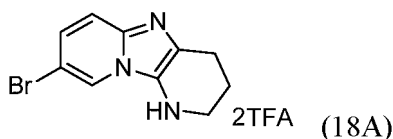
### Ejemplo 18

5

2-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol

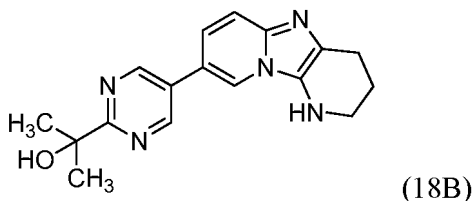


10 Intermedio 18A: 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA



15 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 8-bromo-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,170 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (84 mg, rendimiento cuantitativo). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 252,0, 254,0.

20 Intermedio 18B: 2-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol



25 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usado en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (82 mg, 0,170 mmol) con 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (49,4 mg, 0,187 mmol) para proporcionar 2-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (54 mg, 0,175 mmol, rendimiento cuantitativo) (~86 % de pureza HPLC UV). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 310,1.

30

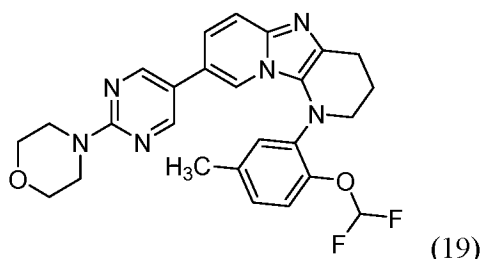
### Ejemplo 18

35 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (30,9 mg, 0,100 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenzo (37,0 mg, 0,200 mmol) para proporcionar 2-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (4,4 mg, 10,64 μmol, 11 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 414,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 2H), 7,62 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,01-2,79 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).

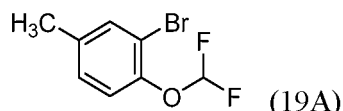
40

### Ejemplo 19

4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina



Intermedio 19A: 2-bromo-1-(difluorometoxi)-4-metilbenceno



5

Hidróxido de potasio (7,50 g, 134 mmol) en agitación en una mezcla de acetonitrilo (25 ml) y agua (25 ml) se enfrió a aproximadamente -10 °C (baño de hielo/metanol). Se añadió 2-bromo-4-metilfenol (2,5 g, 13,37 mmol) gota a gota, seguido de (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (7,14 g, 26,7 mmol) durante 15 min. Después, la mezcla se dejó calentar a ta durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 2-bromo-1-(difluorometoxi)-4-metilbenceno (2,35 g, 9,91 mmol, 74,2 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,49 (t, J= 73,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

15

### Ejemplo 19

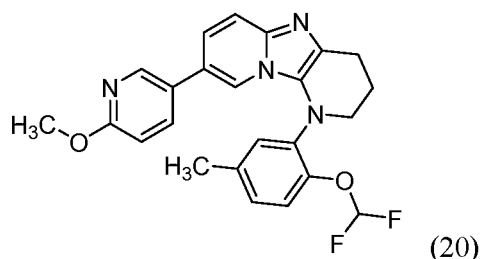
Seguendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, 4-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, 2 TFA (intermedio 14B, 30,2 mg, 0,067 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-1-(difluorometoxi)-4-metilbenceno (31,8 mg, 0,134 mmol) para proporcionar 4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (11,2 mg, 0,023 mmol, 34 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 493,3; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 2H), 7,59 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,29 (t, J= 74,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,75-3,57 (m, 9H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,86 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H).

25

### Ejemplo 20

1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

30



Seguendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 2-bromo-1-(difluorometoxi)-4-metilbenceno (intermedio 19A, 30,1 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (11,5 mg, 0,026 mmol, 41,6 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 437,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s a, 1H), 7,77 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J= 74,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,54 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,87 (s a, 2H).

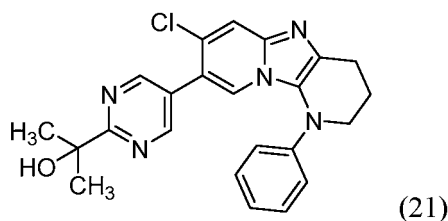
35

40

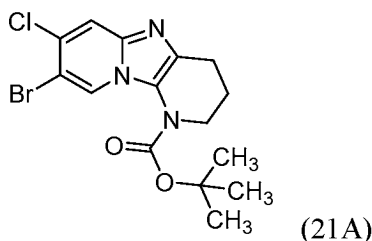
### Ejemplo 21

2-(5-(7-cloro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol

45



Intermedio 21A: 8-bromo-7-cloro-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

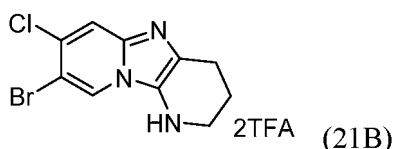


5

Una mezcla de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (2,62 g, 12,65 mmol), 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,52 g, 12,65 mmol) y ácido acético (0,072 ml, 1,27 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo. El agua se destiló azeotrópicamente usando un aparato Dean-Stark. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 2 h para promover la deshidrogenación oxidativa. La solución oscura resultante se concentró a alto vacío para proporcionar un aceite de color negro. El aceite se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La porción acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar 8-bromo-7-cloro-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (998 mg, 2,58 mmol, 20 % de rendimiento). Se recristalizó una porción en acetato de etilo/hexanos para proporcionar una muestra analítica. LC/MS (M+H) 386,0, 388,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (s a, 1H), 7,95-7,83 (m, 1H), 3,69 (s a, 2H), 2,81 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 1,97 (dc, J= 6,4, 5,7 Hz, 2H), 1,44 (s a, 9H).

20

Intermedio 21B: 8-bromo-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA

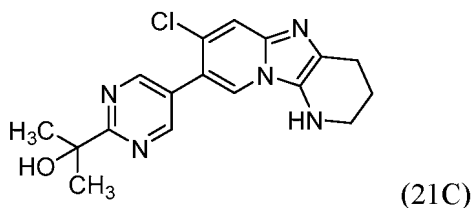


25

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 8-bromo-7-cloro-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,647 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 8-bromo-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (335 mg, rendimiento cuantitativo). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 285,9, 287,9.

30

Intermedio 21C: 2-(5-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol



35

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal usado en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (333 mg, 0,647 mmol) con ácido (2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)borónico (130 mg, 0,712 mmol). El producto de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10%/EtOAc) para proporcionar 2-(5-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (34 mg, 0,099 mmol, 15 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 344,1.

40

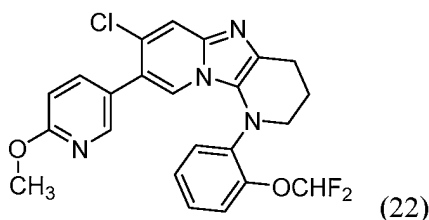


**Ejemplo 21**

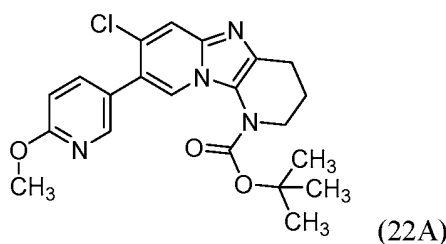
5 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-(5-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (17 mg, 0,049 mmol) con bromobenceno (15,53 mg, 0,099 mmol) para proporcionar 2-(5-(7-cloro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (2,1 mg, 5,00  $\mu$ mol, 10 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 420,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,77 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 6,99 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,34 (s a, 1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

**Ejemplo 22**

15 7-cloro-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

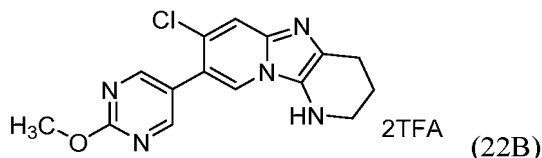


20 Intermedio 22A: 7-cloro-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



25 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-7-cloro-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 21A, 0,200 g, 0,517 mmol) con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (0,079 g, 0,517 mmol) para proporcionar 7-cloro-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,498 mmol, 96 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 415,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 6,96 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,71 (s a, 2H), 2,84 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 2,00 (s a, 2H), 1,36 (s a, 9H).

30 Intermedio 22B: 7-cloro-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA



35 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 7-cloro-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 22A, 210 mg, 0,506 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 7-cloro-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (261 mg, 95 % de rendimiento). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 314,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,96 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 4H), 2,78 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,91 (s a, 2H).

**Ejemplo 22**

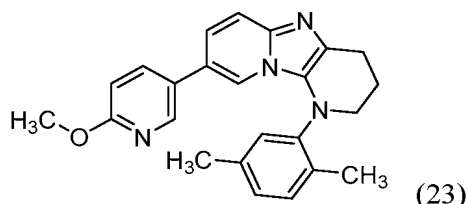
45 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 7-cloro-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (50 mg, 0,092 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benzene (71 mg, 0,32 mmol) para proporcionar 7-cloro-1-(2-

(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (2,5 mg, 0,005 mmol, 5,4 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 457,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 4H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s a, 2H), 2,89 (d, J= 10,3 Hz, 2H), 1,93-1,72 (m, 2H).

5

**Ejemplo 23**

7-cloro-1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



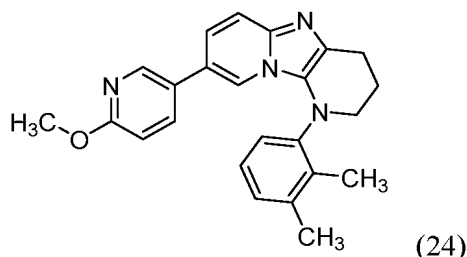
10

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 7-cloro-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (50 mg, 0,092 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenzoceno (0,059 g, 0,318 mmol) para proporcionar 7-cloro-1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (2,9 mg, 6,65 μmol, 7,2 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 419,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,95-6,77 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 3,85 (s, 5H), 2,92 (s a, 3H), 2,09 (d, J= 13,2 Hz, 6H), 1,88 (s a, 1H).

15

**Ejemplo 24**

1-(2,3-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



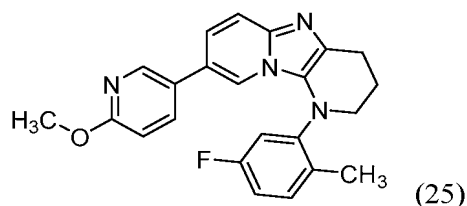
25

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-2,3-dimetilbenzoceno (12,9 mg, 0,070 mmol) para proporcionar 1-(2,3-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (11,8 mg, 0,031 mmol, 48 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 385,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,93 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 1H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,96-1,75 (m, 2H).

30

**Ejemplo 25**

1-(5-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



40

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenzoceno (23,97 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (10,6 mg, 0,027 mmol, 43 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 389,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,64

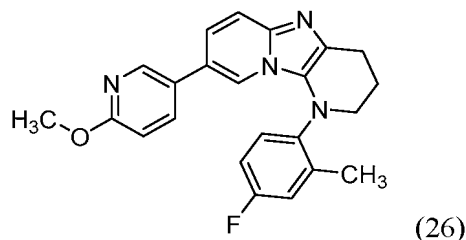
45

(d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,22 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (s a, 2H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,00-1,81 (m, 2H).

### Ejemplo 26

5

1-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

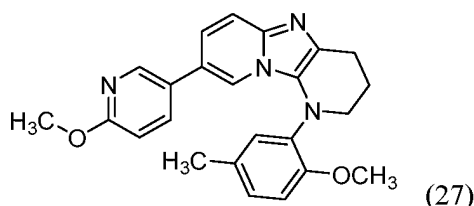


10 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-4-fluoro-2-metilbenceno (36,0 mg, 0,190 mmol) para proporcionar 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (3,6 mg, 9,3  $\mu$ mol, 15 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 389,1; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,73 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,50-6,40 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (s a, 2H), 2,90 (s a, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,88 (s a, 2H).

15

### Ejemplo 27

20 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

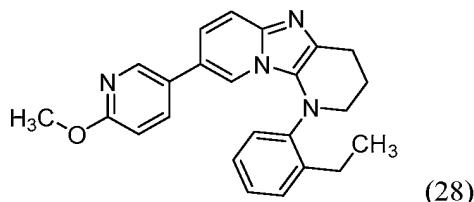


25 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 35 mg, 0,089 mmol) con 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno (89 mg, 0,444 mmol) para proporcionar 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (9,1 mg, 22  $\mu$ mol, 25 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 401,1; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,95-6,83 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,71-3,54 (m, 2H), 2,86 (s a, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,76 (m, 2H).

30

### Ejemplo 28

35 1-(2-etilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



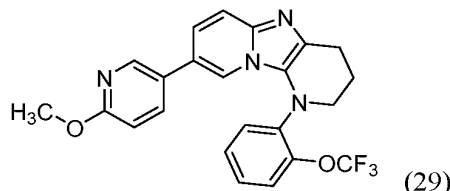
40 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-2-etilbenceno (35,2 mg, 0,190 mmol) para proporcionar 1-(2-etilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (9,7 mg, 25  $\mu$ mol, 40 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 385,2; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,66 (t, J= 8,1 Hz, 2H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,18 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,87 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (t, J= 12,3 Hz, 1H), 3,48 (d, J= 12,1 Hz, 1H), 3,06 (dd, J= 14,5, 7,2 Hz, 1H), 2,91 (d, J= 27,9 Hz, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 1,95 (s a, 2H), 1,34 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

45

**Ejemplo 29**

8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

5



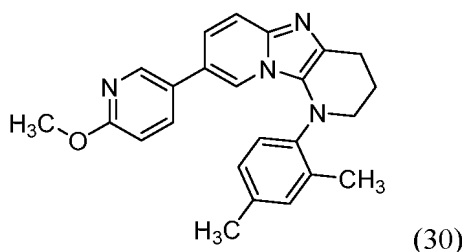
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno (30,6 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (8,4 mg, 19  $\mu$ mol, 30 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 441,2; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,57-6,49 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H).

15

**Ejemplo 30**

1-(2,4-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

20



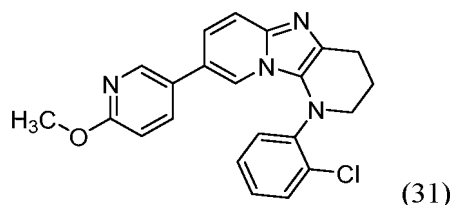
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-2,4-dimetilbenceno (23,46 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 1-(2,4-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (11 mg, 27  $\mu$ mol, 43 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 385,2; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J= 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62-3,48 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 2H).

30

**Ejemplo 31**

1-(2-clorofenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina

35



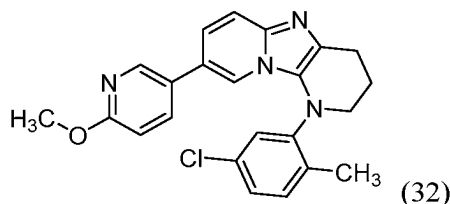
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 1-bromo-2-clorobenceno (24,27 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 1-(2-clorofenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (11 mg, 27  $\mu$ mol, 43 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 391,1; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,70 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,59-6,50 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79-3,59 (m, 2H), 2,90 (t, J= 5,1 Hz, 2H), 1,91 (t, J= 5,0 Hz, 2H).

40

**Ejemplo 32**

45

1-(5-cloro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



5

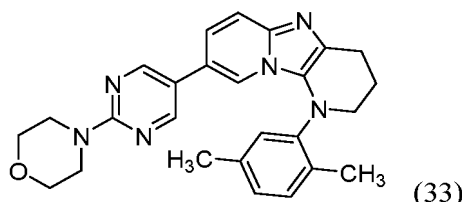
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, TFA (intermedio 5C, 25 mg, 0,063 mmol) con 2-bromo-4-cloro-1-metilbenzo (26,1 mg, 0,127 mmol) para proporcionar 1-(5-cloro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (9,1 mg, 22  $\mu$ mol, 36 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 405,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,14 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,16 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 2H), 2,99-2,79 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,97-1,84 (m, 2H).

10

### Ejemplo 33

15

4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina



20

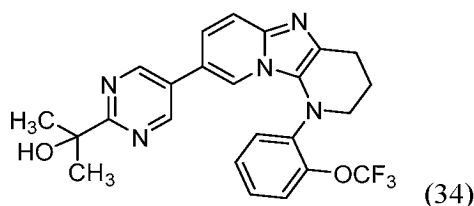
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, 2 TFA (intermedio 14B, 37,8 mg, 0,067 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenzo (24,80 mg, 0,134 mmol) para proporcionar 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (9,1 mg, 22  $\mu$ mol, 36 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 441,3; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,36 (s, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,35 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,74-3,60 (m, 8H), 3,60-3,41 (m, 2H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,01-1,79 (m, 2H).

25

### Ejemplo 34

30

2-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol



35

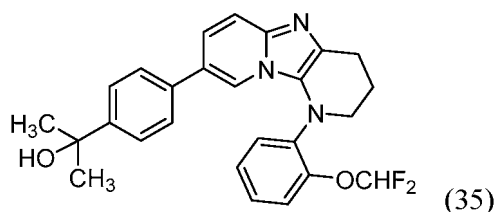
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, 2-(5-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (intermedio 18B, 30 mg, 0,97 mmol) se hizo reaccionar con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benzo (87 mg, 0,388 mmol) para proporcionar 2-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (14,1 mg, 31  $\mu$ mol, 32 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 452,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,84 (s, 2H), 7,68 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (t, J= 74,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 13,8, 6,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,81-3,62 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

40

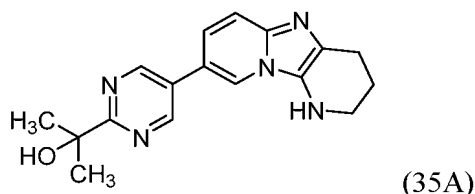
### Ejemplo 35

45

2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol



Intermedio 35A: 2-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol



5

10 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usado en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, (intermedio 18A, 61,6 mg, 0,244 mmol) con ácido (4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)borónico (44 mg, 0,244 mmol) para proporcionar 2-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (67 mg, 0,218 mmol, 89 % de rendimiento). El material se usó tal cual, sin ninguna purificación. LC/MS (M+H) 308,2.

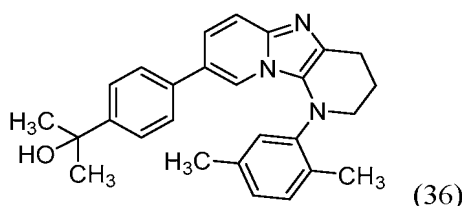
### Ejemplo 35

15 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (intermedio 35A, 29 mg, 0,094 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benceno (0,063 g, 0,283 mmol) para proporcionar 2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (3,1 mg, 6,9 μmol, 7,3 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 450,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,02 (c, J= 9,3 Hz, 2H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,42-7,23 (m, 5H), 7,20-7,03 (m, 2H), 6,80 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 3,74 (s a, 2H), 2,98 (s a, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,41 (s, 6H).

20

### Ejemplo 36

25 2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol



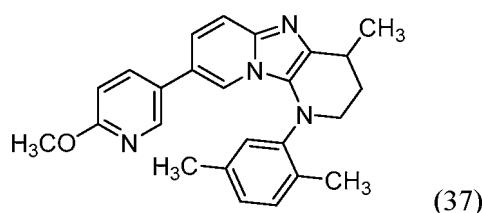
30

Siguiendo el *N*-arilación procedimiento y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-(4-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (intermedio 35A, 38 mg, 0,124 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (0,069 g, 0,371 mmol) para proporcionar 2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (1,4 mg, 2,7 μmol, 2,2 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 412,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (s, 2H), 7,52-6,97 (m, 8H), 6,57 (s, 1H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s a, 2H), 1,41 (s, 6H).

35

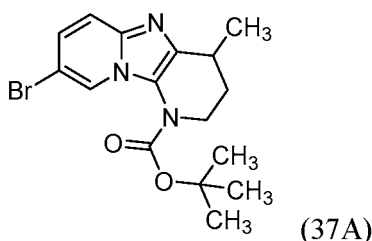
### Ejemplo 37

1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



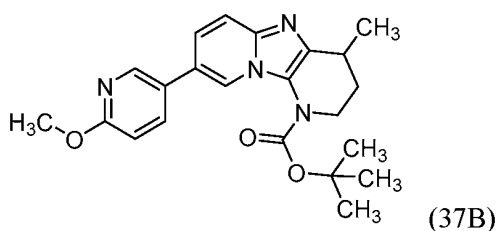
40

Intermedio 37A: 8-bromo-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



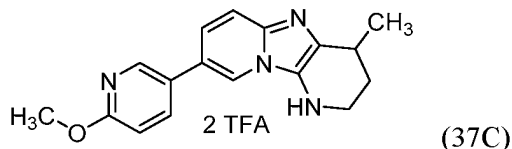
5 Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (1,622 g, 9,38 mmol), 4-metil-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,38 mmol) y ácido acético (0,054 ml, 0,938 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo. Se destiló agua azeotrópicamente usando un aparato Dean-Stark. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 2 h para promover la deshidrogenación oxidativa. La solución de color negro resultante se concentró a alto vacío para proporcionar un aceite de color negro. El aceite de color negro se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La porción acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó dos veces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar una masa combinada total de 1,05 g de una mezcla inseparable (~ 1:1) de la 5-bromopiridin-2-amina de partida y 8-bromo-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (~7 % de rendimiento). La mezcla se usó para la química posterior sin más purificación. LC/MS (M+H) 366,1, 368,1.

20 Intermedio 37B: 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



25 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 37A impuro, 300 mg, 0,819 mmol) con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (188 mg, 1,23 mmol) para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,317 mmol, 39 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 395,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 (dd, J= 2,4, 0,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (dd, J= 8,7, 2,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J= 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,03-3,89 (m, 4H), 3,65 (s a, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,24 (dtd, J= 14,0, 6,9, 2,4 Hz, 1H), 1,77 (dddd, J= 14,0, 9,3, 6,9, 2,7 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s a, 3H).

35 Intermedio 37C: 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA



40 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,317 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (168 mg, 0,322 mmol, rendimiento cuantitativo). LC/MS (M+H) 295,1.

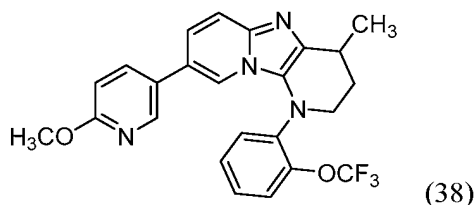
### Ejemplo 37

45 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA

(83 mg, 0,158 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (58,5 mg, 0,316 mmol) para proporcionar 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (8,6 mg, 0,022 mmol, 14 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 399,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J= 18,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,45 (d, J= 13,9 Hz, 1H), 3,25-3,07 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 3H), 2,16-1,88 (m, 4H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,49-1,28 (m, 3H).

### Ejemplo 38

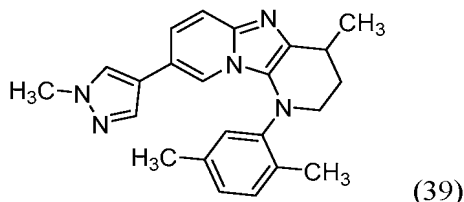
10 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



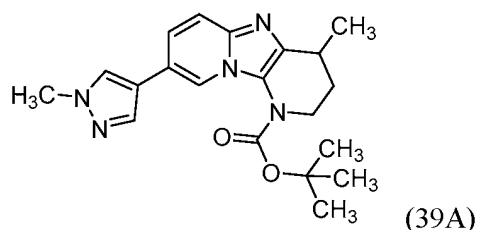
15 Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (83 mg, 0,158 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benceno (70,5 mg, 0,316 mmol) para proporcionar 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (3,0 mg, 6,87 μmol, 4,4 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 437,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19-8,11 (m, 1H), 7,77 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 74,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,37 (d, J= 5,5 Hz, 3H).

### Ejemplo 39

25 1-(2,5-dimetilfenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



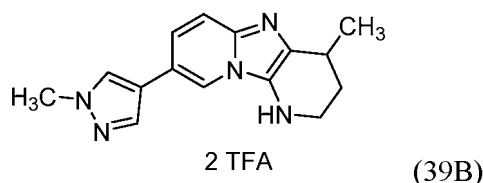
30 Intermedio 39A: 8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



35 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-4-metil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 37A, 350 mg, 0,956 mmol) con ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (120 mg, 0,956 mmol) para proporcionar 4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (88 mg, 0,24 mmol, 25 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 368,2.

40 Intermedio 39B: 4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA





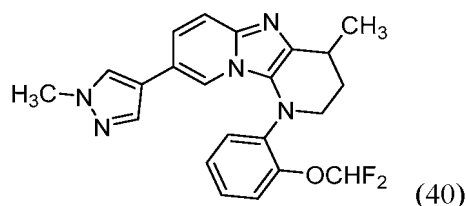
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (88 mg, 0,239 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (129 mg, 0,260 mmol, rendimiento cuantitativo). LC/MS (M+H) 268,1.

### Ejemplo 39

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (55 mg, 0,111 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenzene (61,6 mg, 0,333 mmol) para proporcionar 1-(2,5-dimetilfenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (3,8 mg, 10,2  $\mu$ mol, 9,2 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 372,2; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,50 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,26 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,30-6,18 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,53 (m, 1H), 3,21-3,01 (m, 2H), 2,46 (s a, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,46-1,26 (m, 3H).

### Ejemplo 40

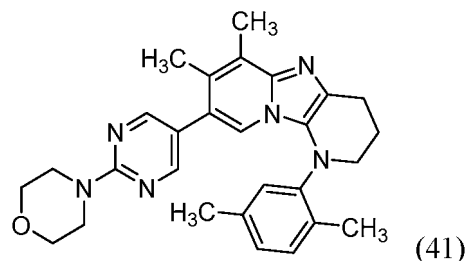
1-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina



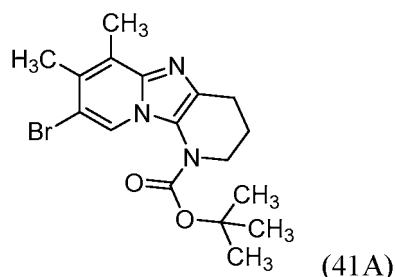
Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina, 2 TFA (intermedio 39B, 64 mg, 0,129 mmol) con 1-bromo-2-(difluorometoxi)benzene (86 mg, 0,388 mmol) para proporcionar 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (6,6 mg, 0,016 mmol, 12 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 410,2; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 74,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,39 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 1H), 1,98 (dd, J= 11,0, 3,3 Hz, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,35 (d, J= 6,6 Hz, 3H).

### Ejemplo 41

4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina

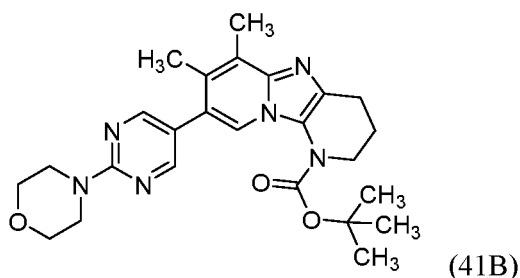


Intermedio 41A: 8-bromo-6,7-dimetil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



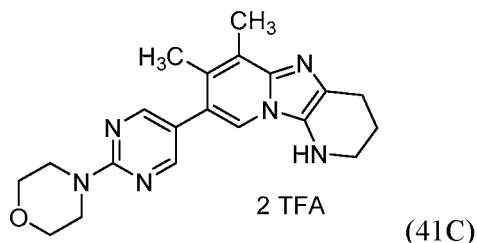
Una mezcla de 5-bromo-3,4-dimetilpiridin-2-amina (1,0 g, 4,97 mmol), 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,991 g, 4,97 mmol) y ácido acético (0,028 ml, 0,497 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo. El agua se destiló azeotrópicamente usando un aparato Dean-Stark. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 2 h para promover la deshidrogenación oxidativa. La solución resultante se concentró a alto vacío para proporcionar un aceite viscoso. El aceite se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La porción acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó dos veces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar 8-bromo-6,7-dimetil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (242 mg, 0,605 mmol, 12,16 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 380,1, 382,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 (s, 1H), 3,76 (s a, 2H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Intermedio 41B: 6,7-dimetil-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado por metal y el método de purificación usados en la preparación del intermedio 1B, se hizo reaccionar 8-bromo-6,7-dimetil-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,394 mmol) con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (115 mg, 0,394 mmol) para proporcionar 6,7-dimetil-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (173 mg, 0,373 mmol, 95 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 465,3.

Intermedio 41C: 4-(5-(6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, TFA



Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 6,7-dimetil-8-(2-morfolinopirimidin-5-il)-3,4-dihidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (187 mg, 0,403 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío para proporcionar 4-(5-(6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, TFA (145 mg, 0,303 mmol, 75 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 295,20.

#### Ejemplo 41

Siguiendo el procedimiento de *N*-arilación y el método de purificación usados en la etapa final de la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-(5-(6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina, TFA (145 mg, 0,303 mmol, 75 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 295,20.

5 il)morfolina (30,3 mg, 0,083 mmol) con 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (77 mg, 0,416 mmol) para proporcionar 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (9,8 mg, 0,021 mmol, 25 % de rendimiento). LC/MS (M+H) 469,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (s, 2H), 7,17 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,77-3,47 (m, 10H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,97-1,76 (m, 2H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

10 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

15 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. Luego se añadió a la placa de ensayo TNFα (concentración final de 0,5 ng/ml) o CD40L (concentración final de 30 ng/ml) en tampón de ensayo [DMEM, 4,5 g/l de glucosa (Gibco, cat. 21063-029), FBS al 10 % (Sigma, F4135), Penicilina-estreptomocina al 1 % (Gibco, Cat. 15140-122), Anti-Anti al 1 % (Gibco, Cat. 15240-112) y L-glutamina 2 mM (Gibco, cat. 25030-081)]. Después de una  
20 preincubación de 30 minutos a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>, 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 CO<sub>2</sub>. La expresión de fosfatasa alcalina secretada se midió usando QUANTI-Blue (InvivoGen, n.º cat. Código repqb1) según las especificaciones del fabricante y la placa de ensayo se leyó en un PerkinElmer Envision a  
25 620 nm.

30 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 CI<sub>50</sub> 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 CI<sub>50</sub> 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.

35 La Tabla 2 enumera los valores de CI<sub>50</sub> medidos en el ensayo de HEK-Blue inducido por TNF para los Ejemplos 1 a 21 de la presente invención. Los resultados en la Tabla 2 se documentan como: "A" representa un valor de CI<sub>50</sub> de menos de 1 µM, "B" representa un valor de CI<sub>50</sub> en el intervalo de 1 µM a menos de 10 µM; y "C" representa un valor de CI<sub>50</sub> en el intervalo de 10 µM a 25 µM. Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica en los ejemplos 1 a 41 presentaron valores de CI<sub>50</sub> medidos en el ensayo de HEK-Blue inducido por TNF de 25 µM o  
40 menos.

Tabla 2

N.º de Ej.	Valor de la CI <sub>50</sub> en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF	N.º de Ej.	Valor de la CI <sub>50</sub> en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF
1	B	22	B
2	A	23	B
3	A	24	B
4	B	25	A
5	A	26	A
6	A	27	A
7	A	28	A
8	B	29	A
9	A	30	B
10	A	31	A
11	B	32	A
12	A	33	A
13	A	34	A
14	A	35	A
15	A	36	B
16	A	37	A

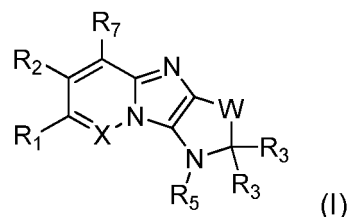
(continuación)

N.º de Ej.	Valor de la CI <sub>50</sub> en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A

N.º de Ej.	Valor de la CI <sub>50</sub> en el ensayo HEK-Blue inducido por TNF
38	A
39	A
40	A
41	B
-	-

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

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

X es CR<sub>6</sub> o N;

10 W es:

- (i) -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>1-4</sub>-; o  
(ii) -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>x</sub>-Y-(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>y</sub>-;

15 cada Y es independientemente O, NR<sub>4</sub> o S(O)<sub>p</sub>;

x es cero, 1 o 2;

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

20 R<sub>1</sub> es H, R<sub>1a</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a 4 R<sub>1a</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>);

25 R<sub>2</sub> es H, halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>e</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>);

30 cada R<sub>3</sub> es independientemente H, halo, -CN, -OH, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>OC(O)OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>d</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>b</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>b</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>); o dos R<sub>3</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O, C=NOR<sub>b</sub>, un grupo espirocarbociclilo o un grupo espiroheterociclilo; cada R<sub>4</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>1a</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -C(O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo monocíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>);

35 R<sub>5</sub> es -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(carbociclilo de 3-14 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heterociclilo de 5-10 miembros sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>) o -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>);

40 R<sub>6</sub> es H, halo o -CN;

R<sub>7</sub> es H, halo, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

45 cada R<sub>1a</sub> es independientemente F, Cl, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, arilo sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)OR<sub>b</sub>, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -OC(O)R<sub>b</sub>, -OC(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -OC(O)OR<sub>d</sub>, -NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>d</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub> o -C(O)NR<sub>b</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>;

50 cada R<sub>a</sub> es independientemente halo, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, -C(O)OH, -C(O)(alquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -OC(O)(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -OC(O)NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -C(=NH)(NH<sub>2</sub>), carbociclilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo mono o bicíclico, -O(arilo), -O(bencilo), -O(heterociclilo), -S(alquilo C<sub>1-3</sub>), -S(arilo), -S(heterociclilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -NHS(O)<sub>2</sub>(arilo), -NHS(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -NHS(O)<sub>2</sub>NH(arilo), -NHS(O)<sub>2</sub>NH(heterociclilo), -NH(aril)-NH(heterociclilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NHC(O)(heterociclilo), -OC(O)(arilo), -OC(O)(heterociclilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -OC(O)O(alquilo C<sub>1-3</sub>), -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 C<sub>1-3</sub>), -C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)S(O)<sub>2</sub>(arilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)S(O)<sub>2</sub>NH(arilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)S(O)<sub>2</sub>NH(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)C(O)(arilo), -N(alquil C<sub>1-</sub>

- 3)C(O)(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)C(O)NH(arilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NH(heterociclilo), -OC(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -OC(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)C(O)O(arilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)C(O)O(heterociclilo), -C(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -C(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(heterociclilo), -NHS(O)<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -NHS(O)<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-3</sub>)(heterociclilo), -NHP(O)<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -NHC(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -NHC(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-3</sub>)(heterociclilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)C(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(arilo), -N(alquil C<sub>1-3</sub>)C(O)N(alquil C<sub>1-3</sub>)(heterociclilo) o -Si(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>3</sub>;
- 5 cada R<sub>b</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub> o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub>;
- 10 cada R<sub>c</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub> o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub>; o cuando se unen al mismo nitrógeno, dos R<sub>c</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con R<sub>g</sub>;
- 15 cada R<sub>d</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub> o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub>;
- 20 cada R<sub>e</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R<sub>f</sub>, arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub> o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>f</sub>;
- cada R<sub>f</sub> es independientemente H, halo, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, heterocicloalquilo sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>a</sub> o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>a</sub>;
- cada R<sub>g</sub> es independientemente H, F, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub> o fenilo;
- 25 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 X es CR<sub>6</sub>.

- 30 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 X es N.

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:

- 35 W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>1-4</sub>.

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:

- 40 W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

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 -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>x</sub>-Y-(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>y</sub>.

- 45 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:

X es CR<sub>6</sub>;

W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>1-2</sub>;

- 50 R<sub>1</sub> es arilo sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub> o heteroarilo mono o bicíclico sustituido con de cero a 3 R<sub>1a</sub>;

R<sub>2</sub> es H, F, Cl o alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sub>3</sub> es independientemente H, -OH o -CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolinonilo, benzoimidazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>,

- 55 fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>;

R<sub>6</sub> es H o -CH<sub>3</sub>;

cada R<sub>1a</sub> es independientemente F, Cl, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con de cero a 6 R<sub>a</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, morfolinilo o metiloxadiazolilo; y

cada R<sub>a</sub> es independientemente F, -OH, -CN o -NH<sub>2</sub>.

- 60 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

X es CR<sub>6</sub>;

- 65 W es -(CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es fenilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, morfolinilo o

metiloxadiazolilo;

R<sub>2</sub> es H, Cl o -CH<sub>3</sub>;

cada R<sub>3</sub> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> es fenilo sustituido con de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

5 -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>; o isoquinolinilo; y

R<sub>6</sub> es H.

9. 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: 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (1); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (2); 1-(2,5-dimetilfenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (3); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (4); 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (5); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (6); 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (7); 1-(isoquinolin-1-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (8); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(o-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (9); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (10); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (11); 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (12); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (13); 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (14); 4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (15); 2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (16); 2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (17); 2-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (18); 4-(5-(1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (19); 1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (20); 2-(5-(7-cloro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (21); 7-cloro-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (22); 7-cloro-1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (23); 1-(2,3-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (24); 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (25); 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (26); 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (27); 1-(2-etilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (28); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (29); 1-(2,4-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (30); 1-(2-clorofenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (31); 1-(5-cloro-2-metilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (32); 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (33); 2-(5-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol (34); 2-(4-(1-(2-(difluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (35); 2-(4-(1-(2,5-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)fenil)propan-2-ol (36); 1-(2,5-dimetilfenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (37); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (38); 1-(2,5-dimetilfenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (39); 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridina (40) o 4-(5-(1-(2,5-dimetilfenil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipiridin-8-il)pirimidin-2-il)morfolina (41).

10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

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

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en terapia en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a 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

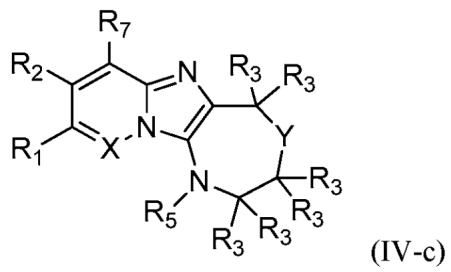
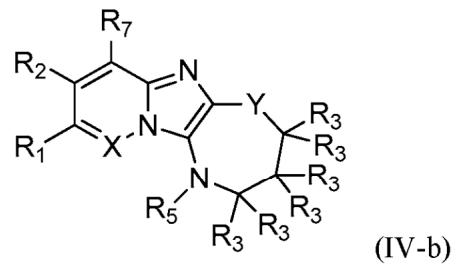
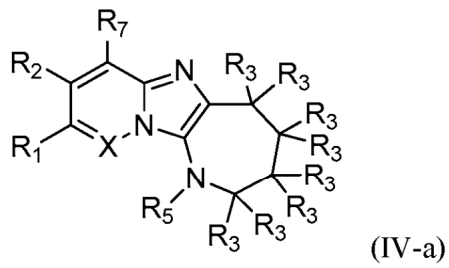
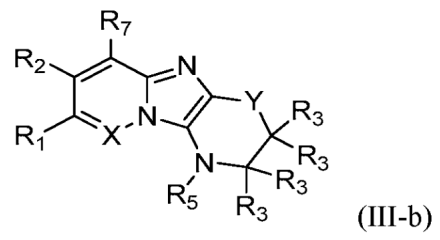
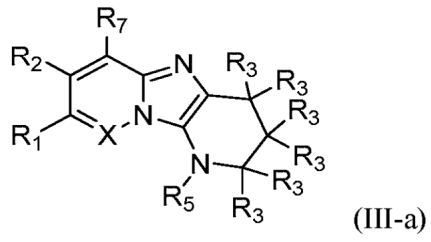
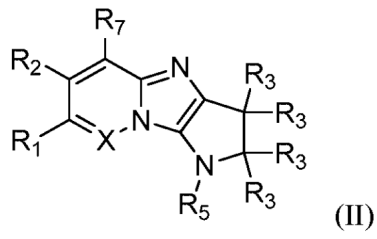




FIG. 2

