

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 218**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 407/14** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2009 E 09752705 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2364308**

54 Título: **Compuestos de pirazina como inhibidores de fosfodiesterasa 10**

30 Prioridad:

**14.11.2008 US 114567 P**

**02.04.2009 US 166212 P**

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

**05.03.2013**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)**  
**One Amgen Center Drive**  
**Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**ALLEN, JENNIFER R.;**  
**BOURBEAU, MATTHEW P.;**  
**CHEN, NING;**  
**HU, ESSA;**  
**KUNZ, ROXANNE y**  
**RUMFELT, SHANNON**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 397 218 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 de pirazina como inhibidores de fosfodiesterasa 10

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/114.567, presentada el 14 de noviembre de 2008 y la solicitud provisional estadounidense n.º 61/166.212, presentada el 2 de abril de 2009.

**Campo de la invención**

10 Se proporcionan en el presente documento determinados compuestos de pirazina que son inhibidores de PDE10, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procedimientos para preparar tales compuestos. Se proporcionan también en el presente documento métodos de tratamiento de trastornos o enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de PDE10, tales como obesidad, diabetes no insulino dependiente, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y similares.

**Antecedentes**

15 Los neurotransmisores y las hormonas, así como otros tipos de señales extracelulares tales como luz y olores, crean señales intracelulares alterando las cantidades de nucleótidos monofosfato cíclicos (AMPc y GMPc) dentro de las células. Estos mensajeros intracelulares alteran las funciones de muchas proteínas intracelulares. El AMP cíclico regula la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA). PKA fosforila y regula la función de muchos tipos de proteínas, incluyendo canales iónicos, enzimas y factores de transcripción. Los mediadores posteriores de la señalización de GMPc también incluyen cinasas y canales iónicos. Además de acciones mediadas por cinasas, AMPc y GMPc se unen directamente a algunas proteínas celulares y regulan directamente sus actividades.

20 Los nucleótidos cíclicos se producen a partir de las acciones de adenilil ciclasa y guanilil ciclasa, que convierten ATP en AMPc y GTP en GMPc. Señales extracelulares, a menudo a través de las acciones de receptores acoplados a proteínas G, regulan las actividades de las ciclasas. Alternativamente, la cantidad de AMPc y GMPc puede alterarse regulando las actividades de las enzimas que degradan nucleótidos cíclicos. La homeostasis celular se mantiene por la rápida degradación de nucleótidos cíclicos tras aumentos inducidos por estímulos. Las enzimas que degradan los nucleótidos cíclicos se denominan fosfodiesterasas específicas de 3',5'-nucleótidos cíclicos (PDE).

25 Se han identificado once familias génicas de PDE (PDE1-PDE11) basándose en sus distintas secuencias de aminoácidos, características catalíticas y reguladoras y sensibilidad a inhibidores de molécula pequeña. Estas familias están codificadas por 21 genes; y se transcriben múltiples variantes de corte y empalme adicionales a partir de muchos de estos genes. Los patrones de expresión de cada una de las familias de genes son distintos. Las PDE difieren con respecto a su afinidad por AMPc y GMPc. Las actividades de las diferentes PDE se regulan mediante diferentes señales. Por ejemplo, PDE1 se estimula mediante  $Ca^{2+}$ /calmodulina. La actividad de PDE2 se estimula mediante GMPc. PDE3 se inhibe mediante GMPc. PDE4 es específica de AMPc y se inhibe específicamente mediante rolipram. PDE5 es específica de GMPc. PDE6 se expresa en la retina.

30 Se identificaron las secuencias de PDE10 usando bioinformática e información de secuencia de otras familias génicas de PDE (Fujishige *et al.*, J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney *et al.*, Gene 234: 109-117, 1999; Soderling *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999). La familia génica de PDE10 se distingue basándose en su secuencia de aminoácidos, propiedades funcionales y distribución tisular. El gen de PDE10 humano es grande, de más de 200 kb, con hasta 24 exones que codifican para cada una de las variantes de corte y empalme. La secuencias de aminoácidos se caracteriza por dos dominios GAF (que se unen a GMPc), una región catalítica, y extremos N y C terminales cortados y empalmados de manera alternativa. Son posibles numerosas variantes de corte y empalme porque al menos tres exones alternativos codifican para los extremos N terminales y dos exones codifican para los extremos C terminales. PDE10A1 es una proteína de 779 aminoácidos que hidroliza tanto AMPc como GMPc. Los valores de  $K_m$  para AMPc y GMPc son 0,05 y 3,0 micromolar, respectivamente. Además de variantes humanas, se han aislado varias variantes con alta homología a partir de tanto tejidos de rata y ratón como bancos de secuencias.

35 Se detectaron inicialmente transcritos de ARN de PDE10 en cerebro y testículos humanos. Los análisis de inmunohistoquímica posteriores revelaron que los niveles más altos de PDE10 se expresan en los ganglios basales. Específicamente, neuronas estriatales en el tubérculo olfatorio, núcleo caudado y núcleo accumbens están enriquecidas en PDE10. Las inmunotransferencias de tipo Western no revelaron la expresión de PDE10 en otros tejidos cerebrales, aunque fue posible la inmunoprecipitación del complejo de PDE10 en tejidos corticales y del hipocampo. Esto sugiere que el nivel de expresión de PDE10 en estos otros tejidos es 100 veces menor que en neuronas estriatales. La expresión en el hipocampo se limita a los cuerpos celulares, mientras que PDE10 se expresa en terminales, dendritas y axones de neuronas estriatales.

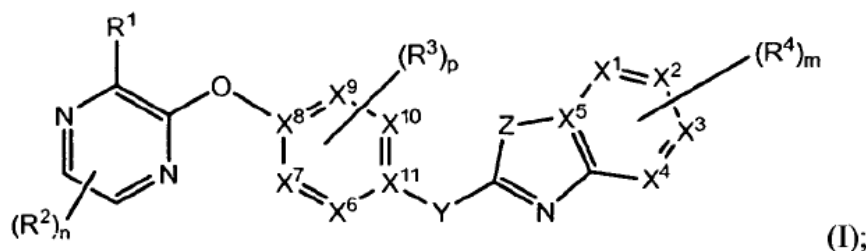
40 La distribución tisular de PDE10 indica que pueden usarse inhibidores de PDE10 para elevar los niveles de AMPc y/o GMPc dentro de células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, en neuronas que comprenden los ganglios basales y por tanto serían útiles en el tratamiento de una variedad de estados neuropsiquiátricos que implican los

ganglios basales tales como obesidad, diabetes no insulino dependiente, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y similares.

**Sumario de la invención**

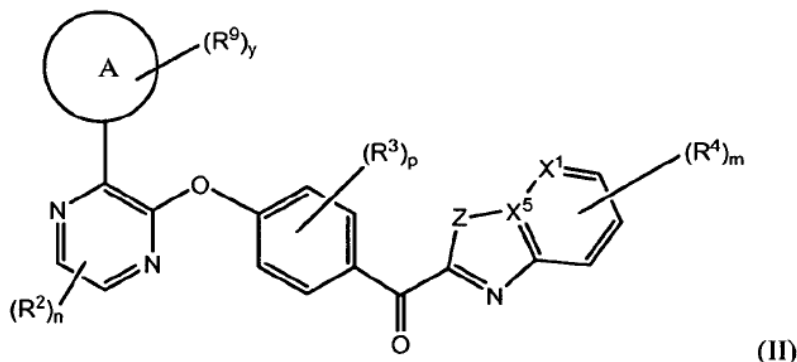
5 La presente invención comprende una nueva clase de compuestos de pirazina útiles en el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por PDE10 y otras afecciones, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo. Por consiguiente, la invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE10 y otras afecciones, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo, usando los compuestos y las composiciones de la invención, y productos intermedios y procedimientos útiles para la preparación de los compuestos de la invención. Se dan a conocer inhibidores de PDE-10 en los documentos WO 2007/129183, WO 2008/084299 y WO 2007/098169.

Los compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general:



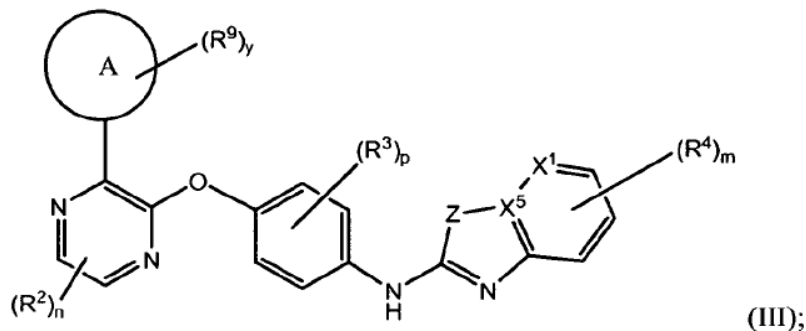
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>, X<sup>10</sup>, X<sup>11</sup>, Y y Z se definen a continuación.

Otros compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general:



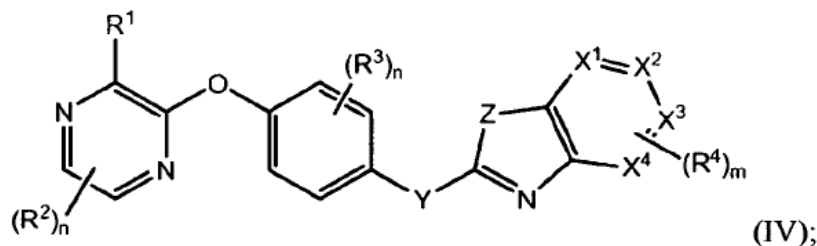
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, p, y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>5</sup> y Z se definen a continuación.

20 Otros compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, p, y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>5</sup> y Z se definen a continuación.

Otros compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general:

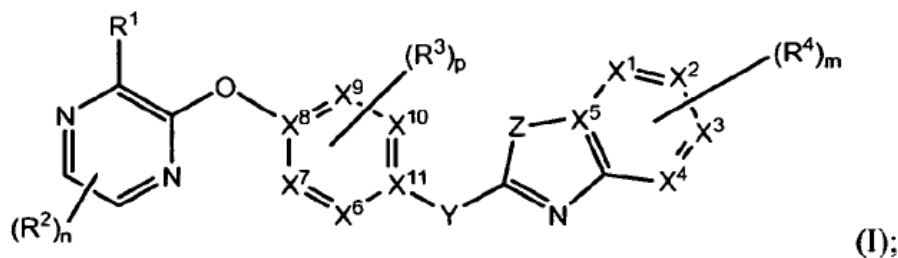


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y y Z se definen a continuación.

- 5 Lo anterior resume simplemente determinados aspectos de la invención y no pretende, ni debe interpretarse, como que limita la invención de ningún modo. Todas las patentes, solicitudes de patente y otras publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por el presente documento como referencia en su totalidad.

### Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (I):



- 10 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es independientemente N o C; en el que no más de dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son N;

X<sup>5</sup> es C;

- 15 cada uno de X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> es independientemente N o C; cada uno de X<sup>8</sup> y X<sup>11</sup> es C; en el que no más de tres de X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> son N;

Y es NH, NR<sup>5</sup>, CH(OH), C(=O), -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o CF<sub>2</sub>; o alternativamente Y y R<sup>3</sup> forma un anillo de 5 a 6 miembros condensado con el anillo que contiene tanto dicho Y como R<sup>3</sup>;

Z es NH, NR<sup>6</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub> u O;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

- 20 n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en

(a) H, F, Cl, Br, I, alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>d</sup>, -C(=O)-O-R<sup>a</sup>, -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>c</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>;

- 25 (b) un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo;
- 30

(c) grupo  $-L-R^7$ , en el que L es  $CH_2$ , NH, N(alk C<sub>1-4</sub>),  $-C(=O)NR^aR^a$ (alk C<sub>1-4</sub>), O, S, S=O o S(=O)<sub>2</sub>; o

(d) alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk C<sub>1-4</sub>, CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y oxo;

R<sup>2</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub> o  $-NR^a$ -alk C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente en cada caso, F, Cl, CH<sub>3</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

10 R<sup>5</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>,  $-C(=O)R^b$  o R<sup>c</sup>;

R<sup>6</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>,  $-C(=O)R^b$  o R<sup>c</sup>;

R<sup>7</sup> es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk C<sub>1-4</sub>, CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y oxo;

20 R<sup>8</sup> es un alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk C<sub>1-4</sub>, CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo;

25  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo;

R<sup>a</sup> es independientemente, en cada caso, H o R<sup>b</sup>;

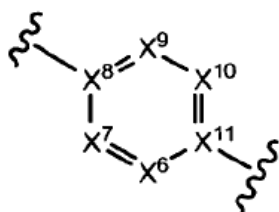
R<sup>b</sup> es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C<sub>1-6</sub>, estando el fenilo, bencilo y alk C<sub>1-6</sub> sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-3</sub>,  $-OH$ ,  $-O$ -alk C<sub>1-4</sub>,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alk C<sub>1-4</sub>,  $-OC(=O)$ -alk C<sub>1-4</sub> o  $-N$ (alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>;

30 R<sup>c</sup> es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y O o 1 átomo seleccionado de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, R<sup>7</sup>,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk C<sub>1-4</sub>, CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-O$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-NR^a$ -alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo; y

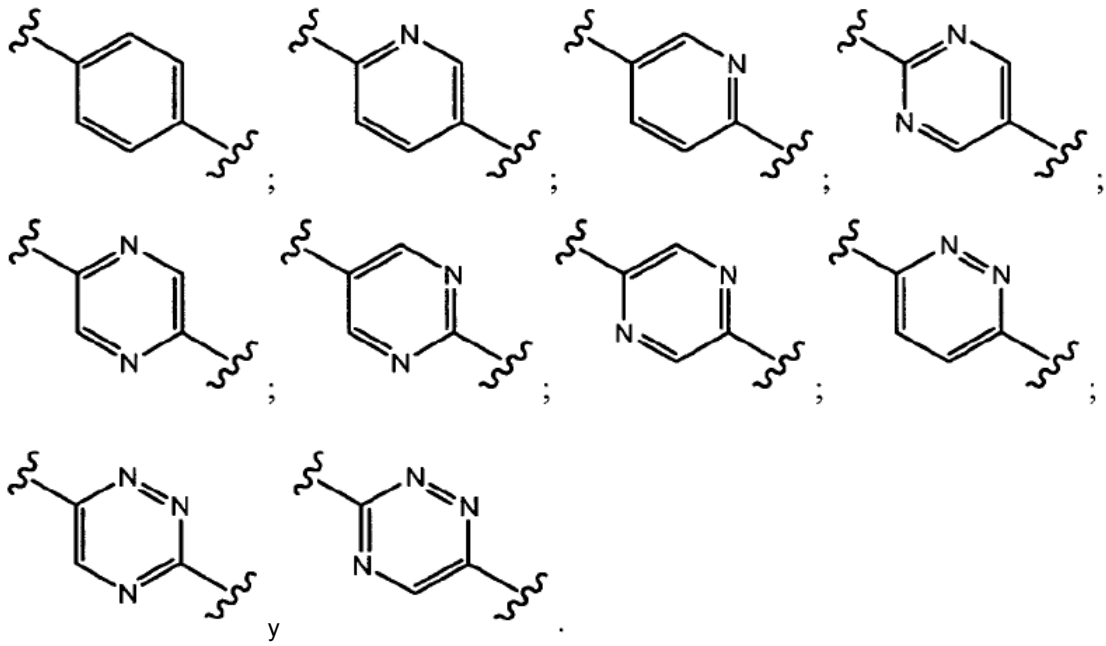
35  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-alk$  C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo; y

40 R<sup>d</sup> es un heterociclo de anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando sustituido el heterociclo con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-3</sub>,  $-O$ -alk C<sub>1-4</sub>,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alk C<sub>1-4</sub> y  $-N$ (alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>.

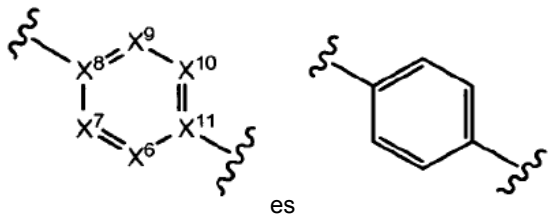
En otra realización, el grupo:



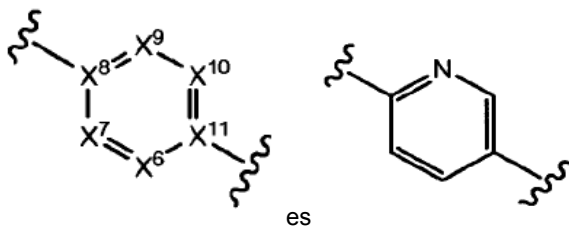
se selecciona del grupo que consiste en;



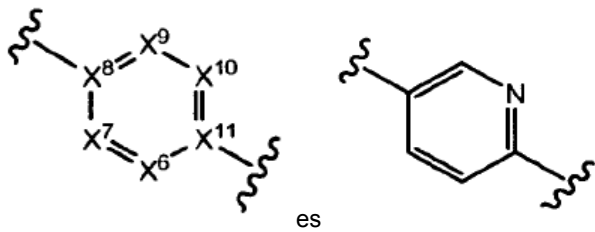
En otra realización, el grupo



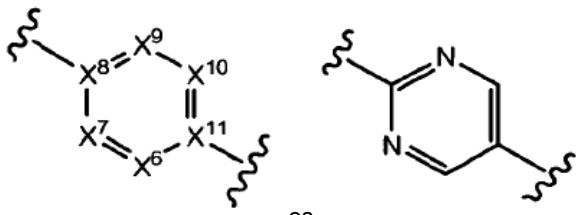
5 En otra realización, el grupo



En otra realización, el grupo

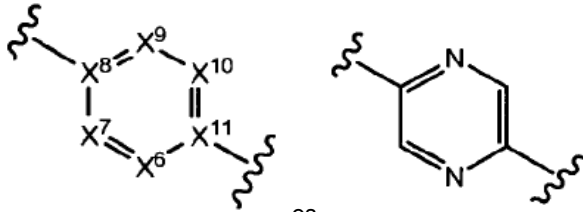


En otra realización, el grupo



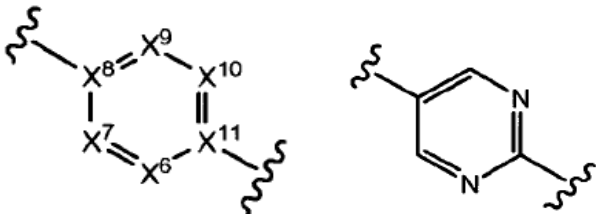
es

En otra realización, el grupo



es

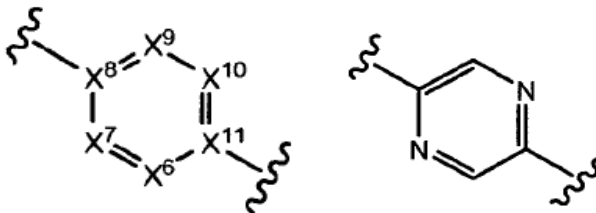
En otra realización, el grupo



es

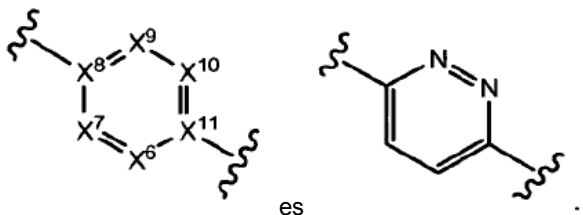
5

En otra realización, el grupo



es

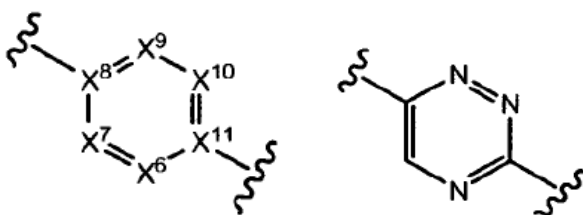
En otra realización, el grupo



es

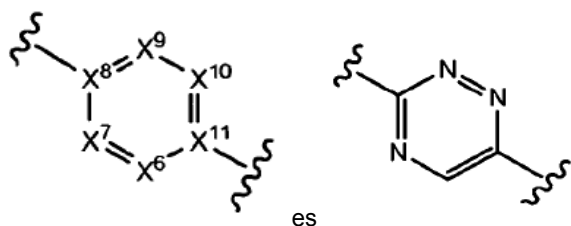
10

En otra realización, el grupo



es

En otra realización, el grupo

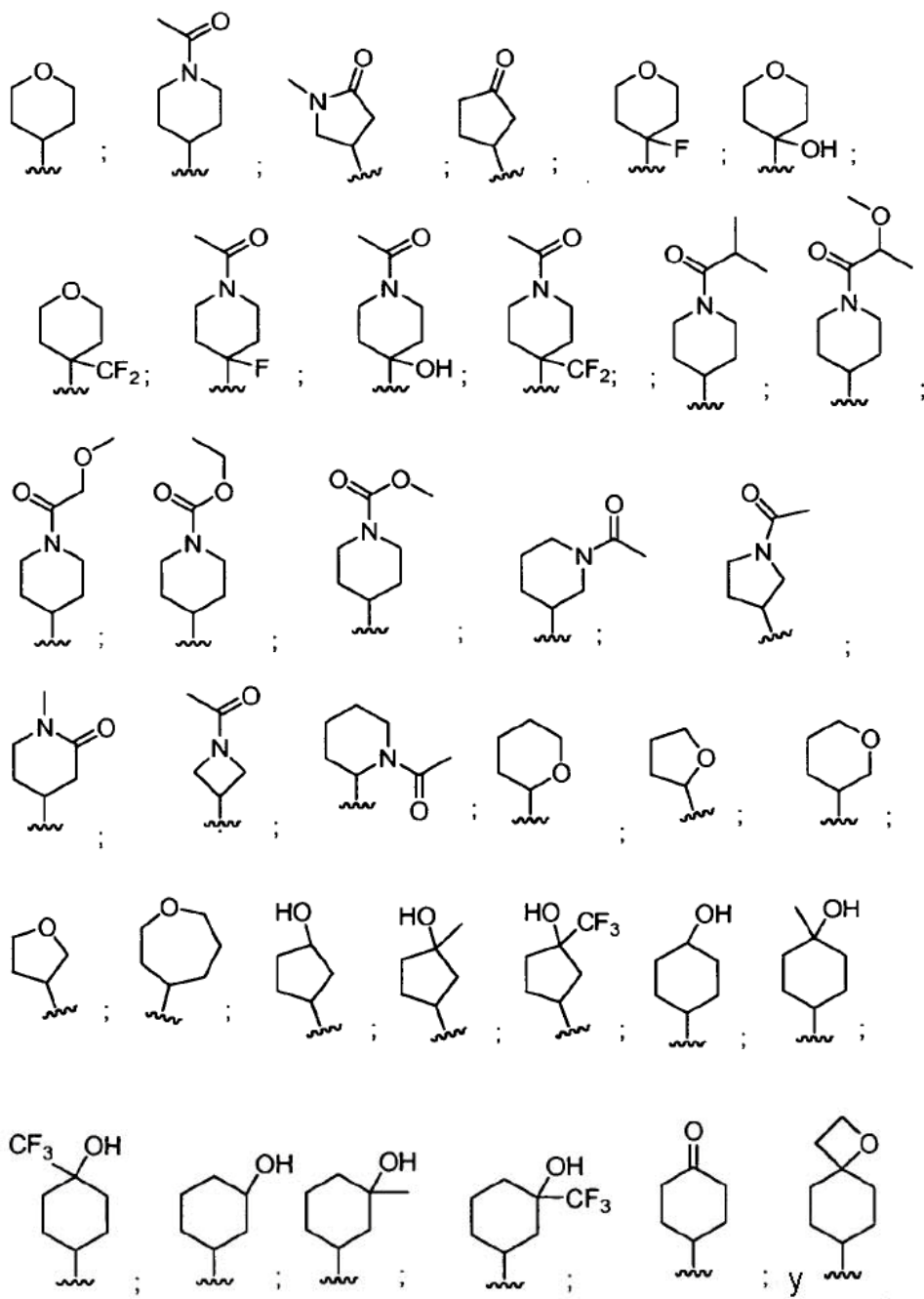


es

- En otra realización, Y es NH, N-CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub> o -C(=O).
- En otra realización, Y es NH.
- En otra realización, Y es -C(=O).
- 5 En otra realización, Y es -N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-F.
- En otra realización, Y es -CH<sub>2</sub>-.
- En otra realización, Y y R<sup>3</sup> forman un anillo de 5 a 6 miembros condensado con el anillo que contiene tanto dicho Y como R<sup>3</sup>; en el que Y es NH, y R<sup>3</sup> es alk C<sub>1-4</sub> o -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>1-4</sub>.
- En otra realización, X<sup>1</sup> es N o C, y cada uno de X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> es C.
- 10 En otra realización, Z es NH, N-alk C<sub>1-4</sub>, N-haloalk C<sub>1-4</sub>, S o -C=.
- En otra realización, Z es N o -C=.
- En otra realización, m es 0 ó 1.
- En otra realización, n es 0 ó 1.
- En otra realización, p es 0 ó 1.
- 15 En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -OR<sup>a</sup>, alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OR<sup>c</sup> y -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>.
- En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, -OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OR<sup>c</sup> y -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>.
- 20 En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, 2, o 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.
- En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un anillo bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.
- 25 En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, azetidino, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, pirazolilo, morfolinilo, pirimidilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopirano, oxaespiro[3.5]nonilo, azepanilo, oxepanilo, quinolinilo, dihidrotriazolo[4,3-a]pirazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de todos los cuales están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup>, y oxo.
- 30 En otra realización, R<sup>1</sup> es -L-R<sup>7</sup> en el que L es -CH<sub>2</sub>-.
- 35 En otra realización, R<sup>1</sup> es alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.
- En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en: Cl, Br, I, COOH,







En otra realización,  $R^2$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ .

En otra realización,  $R^3$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ .

5 En otra realización,  $R^4$  es F.

En otra realización,  $R^5$  es metilo.

En otra realización,  $R^6$  es metilo.

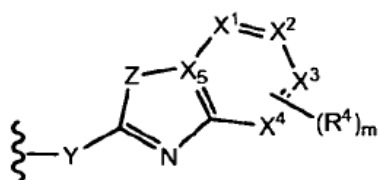
10 En otra realización,  $R^7$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros saturado que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos de O, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ ,  $R^b$  y oxo.

En otra realización,  $R^8$  es alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OR<sup>a</sup>.

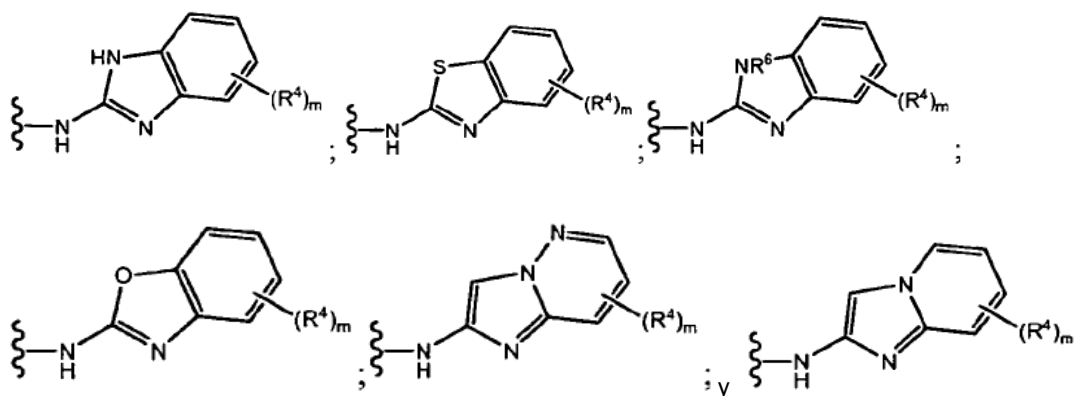
En otra realización,  $R^a$  es H o alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OH, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -OC(=O)alk C<sub>1-4</sub> o -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>.

5 En otra realización,  $R^c$  es un anillo monocíclico de 3, 5 ó 6 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionado de O y S, que está sustituido con 0 ó 1 grupos seleccionados de F, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>,  $R^7$  o  $R^8$ .

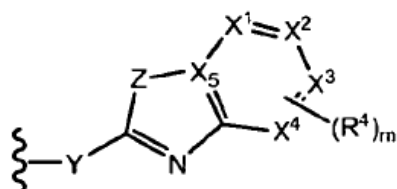
En otra realización, el grupo de fórmula:



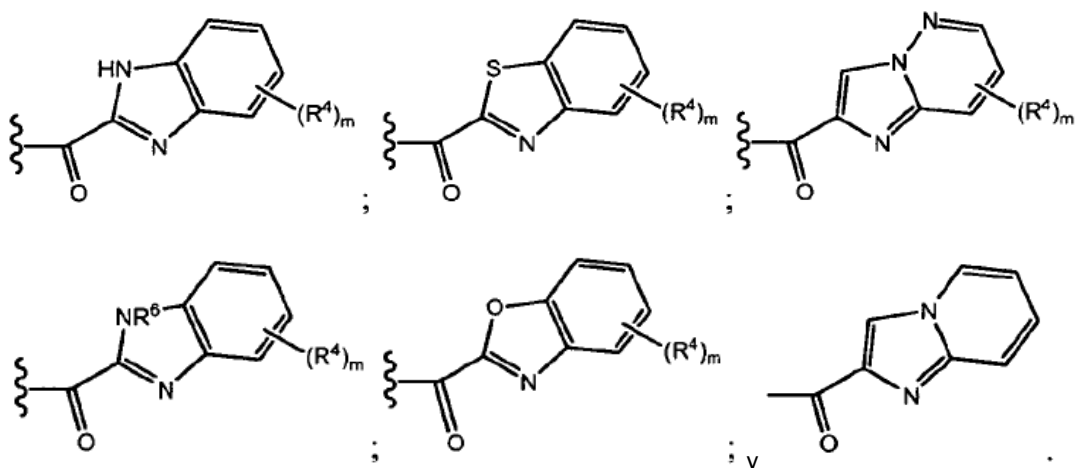
se selecciona del grupo que consiste en



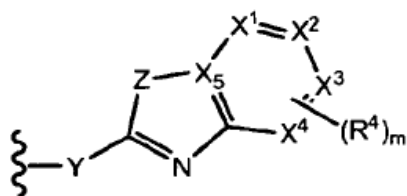
10 En otra realización, el grupo de fórmula:



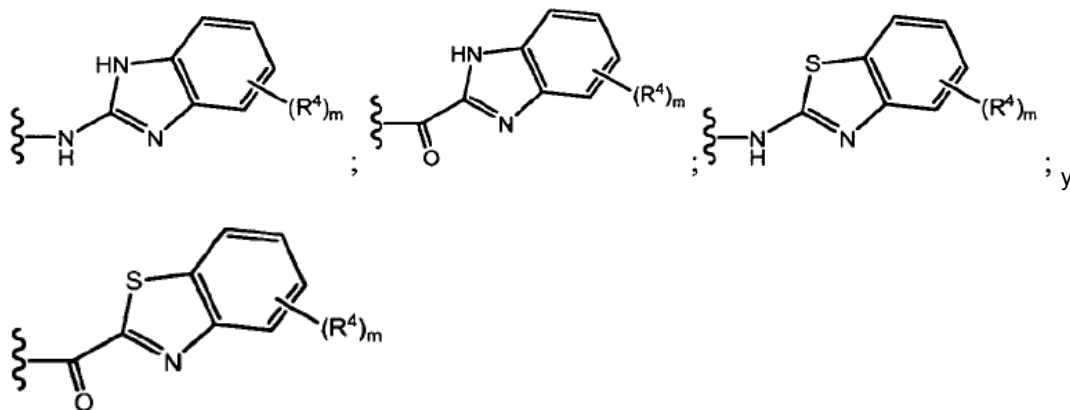
se selecciona del grupo que consiste en



En otra realización, el grupo de fórmula:



se selecciona del grupo que consiste en



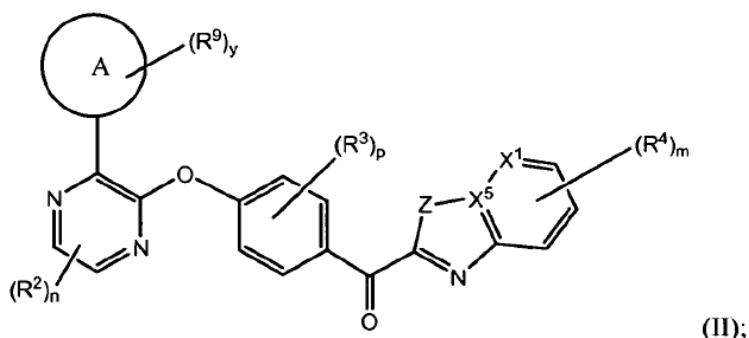
5 Otro aspecto de la invención no cubierto por las reivindicaciones se refiere a un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

10 Otro aspecto de la invención no cubierto por las reivindicaciones se refiere a un método en el que dicho estado que puede tratarse con inhibidores de PDE10 se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, adicción a drogas, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

15 Otro aspecto de la invención no cubierto por las reivindicaciones se refiere a un método en el que dicho estado que puede tratarse con inhibidores de PDE10 se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (II):



(II);

20 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

Z es NH, NR<sup>6</sup>, S u O;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

y es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X<sup>1</sup> es N o C;

X<sup>5</sup> es N o C;

5 el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido a carbono, parcialmente saturado unido a carbono o insaturado unido a carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O; o heterociclo de anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido a nitrógeno, parcialmente saturado unido a nitrógeno o insaturado unido a nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de N adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O;

R<sup>2</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>3</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente en cada caso, F, Cl, CH<sub>3</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>5</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup>;

R<sup>6</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup>;

15 R<sup>7</sup> es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo;

20 R<sup>8</sup> es un alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo;

25 R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo;

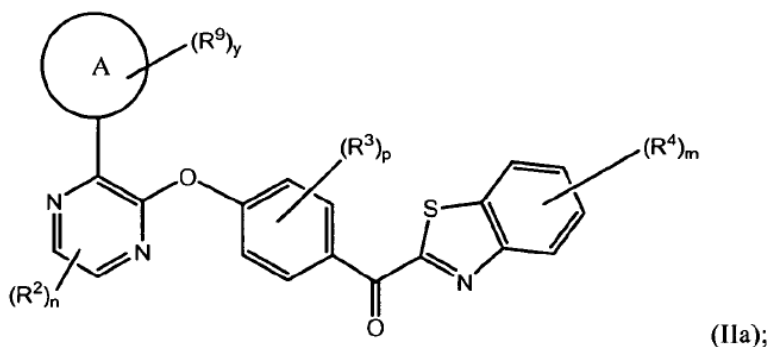
30 R<sup>a</sup> es independientemente, en cada caso, H o R<sup>b</sup>;

35 R<sup>b</sup> es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C<sub>1-6</sub>, estando sustituido el fenilo, bencilo y alk C<sub>1-6</sub> con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-3</sub>, -OH, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alk C<sub>1-4</sub>, -OC(=O)alk C<sub>1-4</sub> o -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>; y

40 R<sup>c</sup> es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, R<sup>7</sup>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo.

45 En otra realización, Z es NH, N-alk C<sub>1-4</sub> o S.

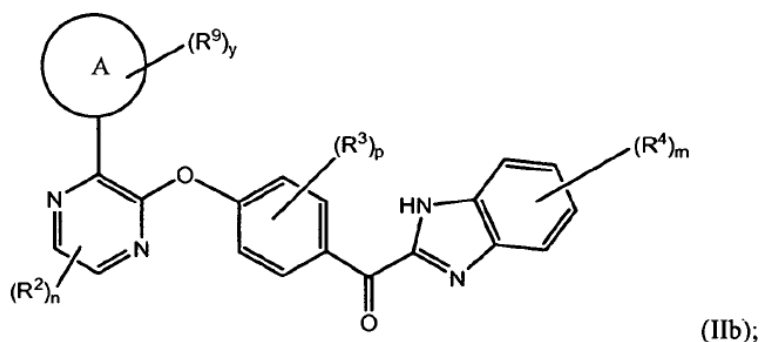
Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $y$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^9$  son tal como se definen en los compuestos de fórmula (II), y cualquier otra realización a continuación.

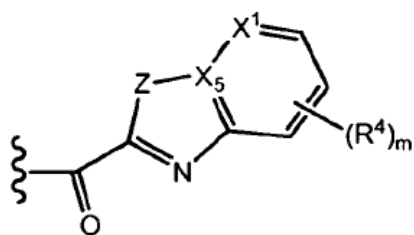
- 5 En una realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp$ .
- 10 En una realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- 15 En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 20 En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 25 En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 30 En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 35 En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (IIb):

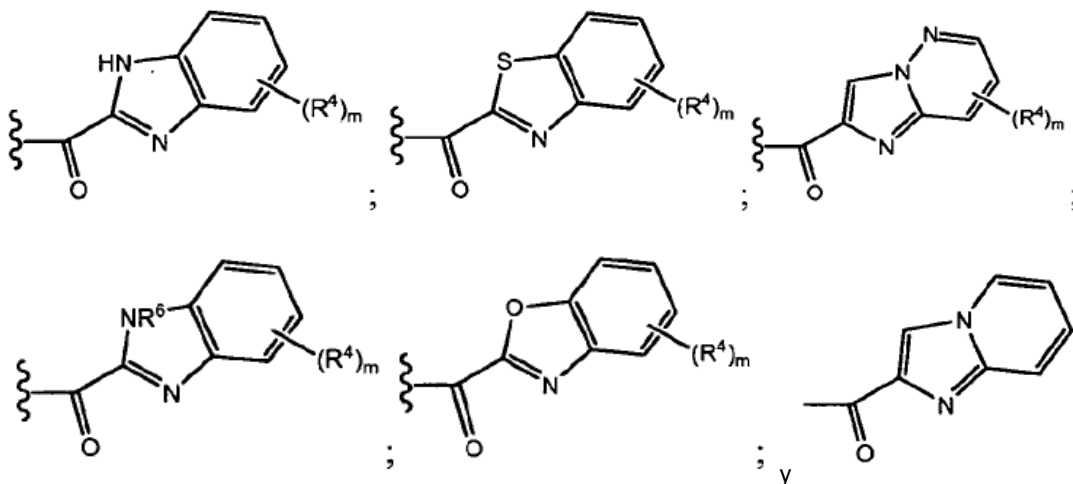


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $y$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^9$  son tal como se definen en los compuestos de fórmula (II), y cualquiera otra realización a continuación.

- 5 En una realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp$ .
- 10 En una realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- 15 En otra realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 20 En otra realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 25 En otra realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 30 En otra realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- 35 En otra realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  u oxo.
- En otra realización, el grupo de fórmula:



se selecciona del grupo que consiste en



5 En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido a carbono, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.

En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido a carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.

10 En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7 miembros saturado unido a nitrógeno que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.

En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 miembros parcialmente saturado unido a nitrógeno que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.

En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 8, 10 ó 12 miembros insaturado unido a nitrógeno que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.

15 En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptilo.

En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en azetidino, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, pirazolilo, morfolinilo, pirimidilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo y tetrahidrotiopirano.

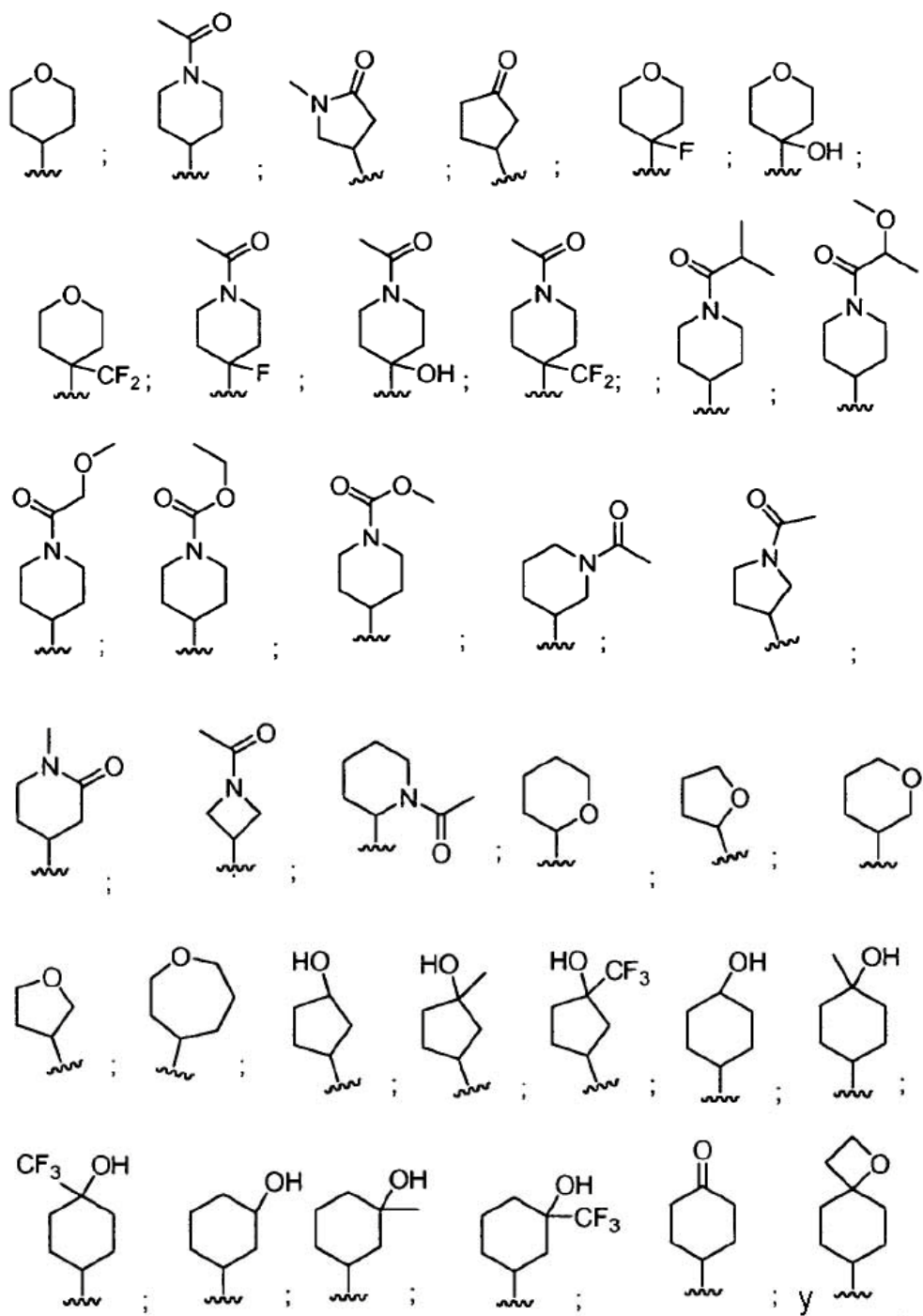
20 En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en oxaespiro[3.5]nonilo, azepanilo, oxepanilo y quinolinilo.

25 En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, azetidino, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, pirazolilo, morfolinilo, pirimidilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopirano, oxaespiro[3.5]nonilo, azepanilo, oxepanilo, quinolinilo, dihidrotriazolo[4,3-a]pirazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de todos los cuales están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup> y oxo.

En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:





En otra realización, m es 0 ó 1.

En otra realización, n es 0 ó 1.

5 En otra realización, p es 0 ó 1.

En otra realización, y es 0, 1, 2 ó 3.

En otra realización, R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.

En otra realización, R<sup>2</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>.

10 En otra realización, R<sup>3</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>.  
En otra realización, R<sup>4</sup> es F.

En otra realización, R<sup>6</sup> es metilo.

5 En otra realización, R<sup>7</sup> es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos de O, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.

En otra realización, R<sup>8</sup> es alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OR<sup>a</sup>.

10 En otra realización, R<sup>a</sup> es H o alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OH, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -OC(=O)-alk C<sub>1-4</sub> o -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, R<sup>c</sup> es un anillo monocíclico de 3, 5 ó 6 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionado de O y S, que está sustituido con 0 ó 1 grupos seleccionados de alk C<sub>1-6</sub>, R<sup>7</sup> o -OR<sup>a</sup>.

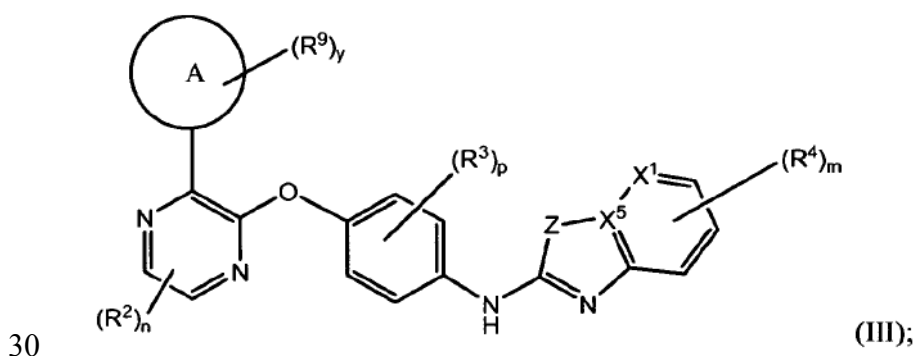
15 Otro aspecto de la invención no cubierto por las reivindicaciones se refiere a un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (II).

Otro aspecto de la invención no cubierto por las reivindicaciones se refiere a un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (II); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, adicción a drogas, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

20 Otro aspecto de la invención no cubierto por las reivindicaciones se refiere a un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (II); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (III):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

Z es NH, NR<sup>6</sup>, S u O;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1 ó 2;

35 p es 0, 1 ó 2;

y es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X<sup>1</sup> es N o C;

X<sup>5</sup> es N o C;

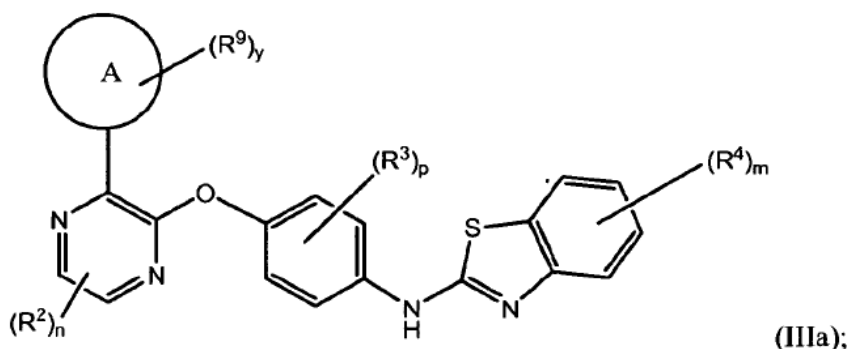
el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido a carbono, parcialmente

saturado unido a carbono o insaturado unido a carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O; o un heterociclo de anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido a nitrógeno, parcialmente saturado unido a nitrógeno o insaturado unido a nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de N adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O;

- 5  $R^2$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ ;  
 $R^3$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ ;  
 $R^4$  es independientemente en cada caso, F, Cl,  $CH_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $OR^a$  o  $NR^aR^a$ ;  
 $R^5$  es alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)R^b$  o  $R^c$ ;  
 $R^6$  es alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)R^b$  o  $R^c$ ;
- 10  $R^7$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ ,  $R^d$  y oxo;
- 15  $R^8$  es un alk  $C_{1-6}$  sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$  y oxo;
- 20  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y oxo;
- 25  $R^a$  es independientemente, en cada caso, H o  $R^b$ ;
- 30  $R^b$  es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk  $C_{1-6}$ , estando sustituido el fenilo, bencilo y alk  $C_{1-6}$  con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk  $C_{1-4}$ , haloalk  $C_{1-3}$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alk  $C_{1-4}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alk  $C_{1-4}$ ,  $-OC(=O)alk C_{1-4}$  o  $-N(alk C_{1-4})-alk C_{1-4}$ ;
- 35  $R^c$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a alk  $C_{0-4}$  que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $R^7$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$  y oxo.
- 40

En otra realización, Z es NH, N-alk  $C_{1-4}$  o S.

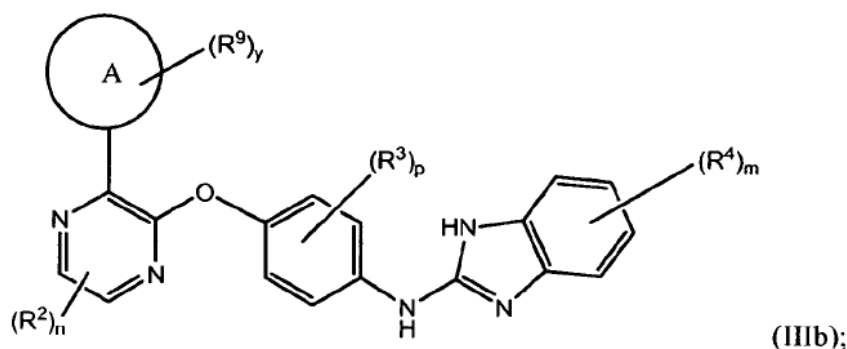
Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (IIIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $y$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^9$  son tal como se definen en los compuestos de fórmula (III), y cualquier otra realización a continuación.

- 5 En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp$ .
- 10 En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- 15 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 20 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 25 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 30 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 35 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.

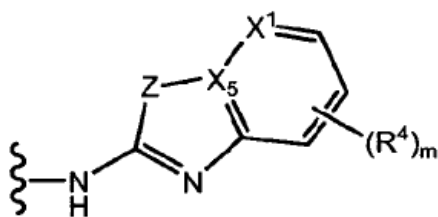
Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (IIIb):



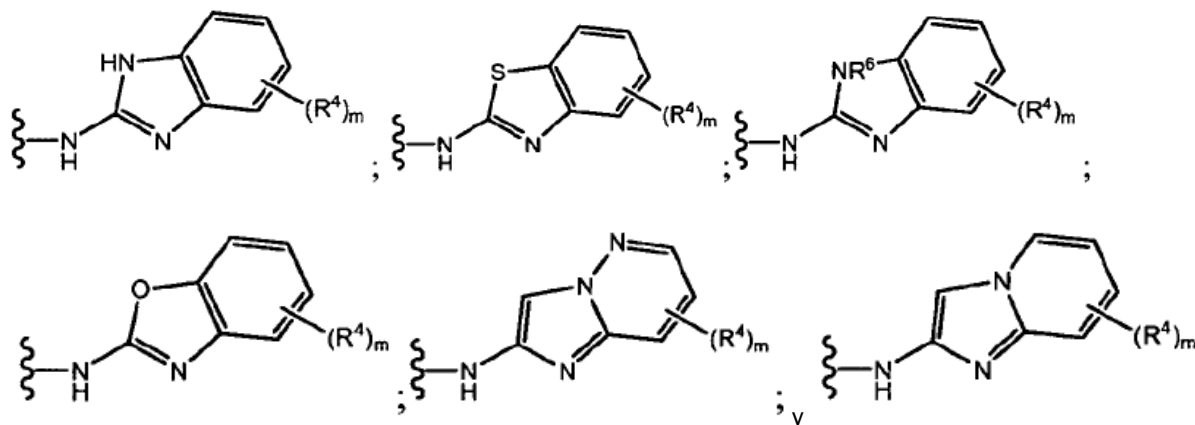
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $y$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^9$  son tal como se definen en los compuestos de fórmula (III), y cualquier otra realización a continuación.

- 5 En una realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación  $sp$ .
- 10 En una realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^3$ .
- En una realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A está unido al anillo de pirazinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación  $sp^2$ .
- 15 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 20 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 25 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- En otra realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 30 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.
- 35 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$  y oxo.

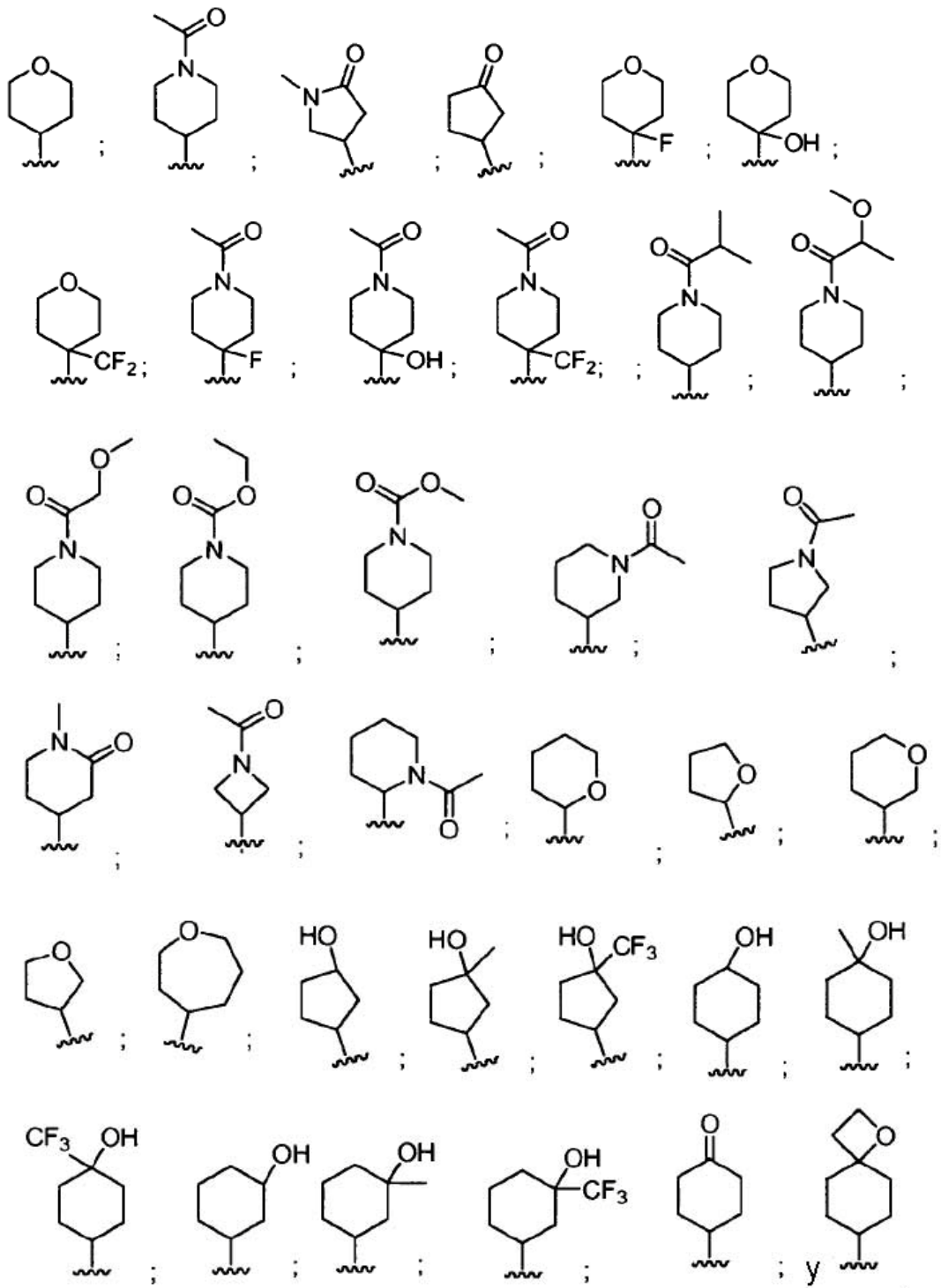
En otra realización, el grupo de fórmula:



se selecciona del grupo que consiste en



- 5 En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 ó 12 miembros saturado unido a carbono, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.
- En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido a carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.
- 10 En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7 miembros saturado unido a nitrógeno que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.
- En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 miembros parcialmente saturado unido a nitrógeno que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.
- En otra realización, el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 8, 10 ó 12 miembros insaturado unido a nitrógeno que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O.
- 15 En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptilo.
- En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en azetidino, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, pirazolilo, morfolinilo, pirimidilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiridinilo y tetrahidrotiopiranilo.
- 20 En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en oxaespiro[3.5]nonilo, azepanilo, oxepanilo y quinolinilo.
- En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, azetidino, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, pirazolilo, morfolinilo, pirimidilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, oxaespiro[3.5]nonilo, azepanilo, oxepanilo, quinolinilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de todos los cuales están sustituidos por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup> y oxo.
- 25 En otra realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



En otra realización, m es 0 ó 1.

En otra realización, n es 0 ó 1.

5 En otra realización, p es 0 ó 1.

En otra realización, y es 0, 1, 2 ó 3.

En otra realización, R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.

En otra realización, R<sup>2</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, R<sup>3</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>.  
En otra realización, R<sup>4</sup> es F.

En otra realización, R<sup>6</sup> es metilo.

5 En otra realización, R<sup>7</sup> es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos de O, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.

En otra realización, R<sup>8</sup> es alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OR<sup>a</sup>.

En otra realización, R<sup>a</sup> es H o alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OH, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -OC(=O)-alk C<sub>1-4</sub> o -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>.

15 En otra realización, R<sup>c</sup> es un anillo monocíclico de 3, 5 ó 6 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0 ó 1 grupos seleccionados de alk C<sub>1-6</sub>, R<sup>7</sup> o -OR<sup>a</sup>.

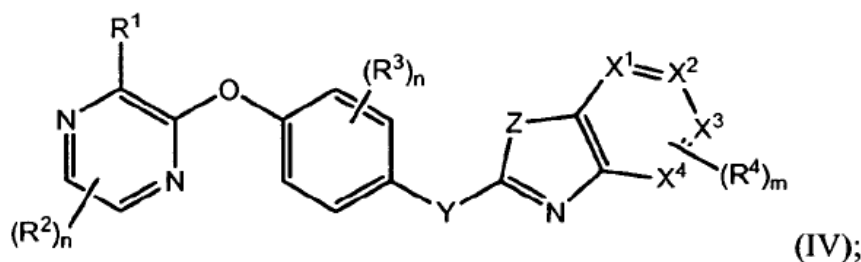
Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (III).

20 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (III); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, adicción a drogas, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprenden la etapa de administrar un compuesto de fórmula (III); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (IV):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X<sup>1</sup> es N o C;

X<sup>2</sup> es N o C;

35 X<sup>3</sup> es N o C;

X<sup>4</sup> es N o C; en el que no más de dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son N;

Y es NH, NR<sup>5</sup> o C(=O);

Z es NH, NR<sup>6</sup>, S u O;

m es 0, 1 ó 2;

40 n es independientemente en cada caso 0, 1 ó 2;



- 5  $R^1$  se selecciona de H, F, Cl, Br, alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$  y  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=O)R^d$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-N(R^c)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^c$  y  $-C(=O)NR^aR^c$ ; o  $R^1$  es  $-L-R^7$ , en el que L es  $CH_2$ , NH,  $N(alk C_{1-4})$ , O, S,  $S=O$  o  $S(=O)_2$ ; y  $R^7$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$  y oxo;
- 10  $R^2$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH,  $O$ -alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ ;
- $R^3$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ ;
- $R^4$  es independientemente en cada caso, F, Me o CN;
- $R^5$  es alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$  o  $-C(=O)R^b$ ;
- 15  $R^6$  es alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$  o  $-C(=O)R^b$ ;
- $R^a$  es independientemente, en cada caso, H o  $R^b$ ;
- $R^b$  es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk  $C_{1-6}$ , estando sustituido el fenilo, bencilo y alk  $C_{1-6}$  con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk  $C_{1-4}$ , haloalk  $C_{1-3}$ ,  $-O$ -alk  $C_{1-4}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alk  $C_{1-4}$  y  $-N(alk C_{1-4})$ -alk  $C_{1-4}$ ;
- 20  $R^c$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a alk  $C_{0-1}$  que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$  y oxo; y
- 25  $R^d$  heterociclo de anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido a nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando sustituido el heterociclo con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, alk  $C_{1-4}$ , haloalk  $C_{1-3}$ ,  $-O$ -alk  $C_{1-4}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alk  $C_{1-4}$  y  $-N(alk C_{1-4})$ -alk  $C_{1-4}$ .
- 30 En otra realización, Z es NH.
- En otra realización, Z es  $NR^6$ .
- En otra realización, Z es S.
- 35 En otra realización, Z es O.
- En otra realización, Y es NH.
- En otra realización, Y es  $NR^5$ .
- En otra realización, Y es  $C(=O)$ .
- En otra realización,  $X^1$  es N.
- 40 En otra realización,  $X^2$  es N.
- En otra realización,  $X^3$  es N.
- En otra realización,  $X^4$  es N.
- En otra realización,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son todos C.
- 45 En otra realización,  $R^1$  es alk  $C_{3-4}$  sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$  y oxo.

5 En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona de piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, piridina y pirimidina, todas las cuales están sustituidas con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup> y oxo.

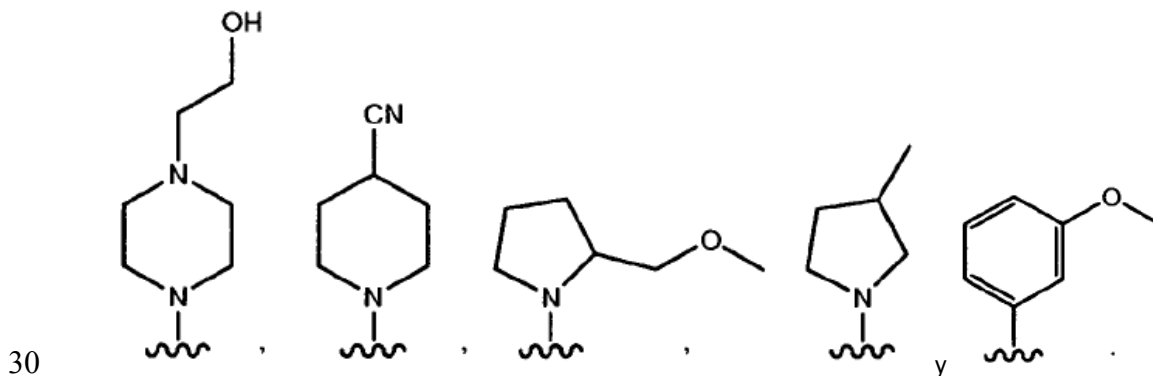
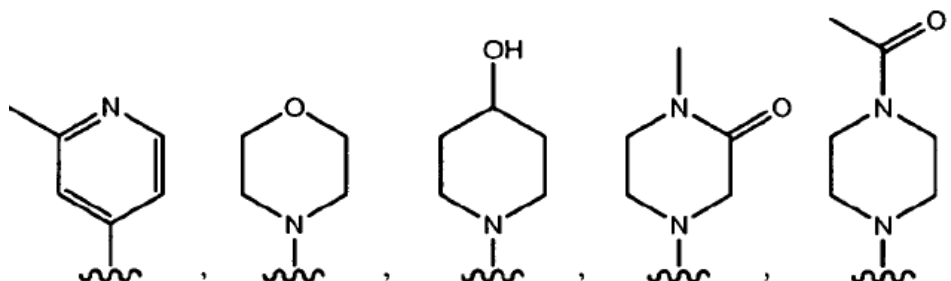
10 En otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup> y oxo.

15 En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona de piperidina, piperazina, pirrolidina y morfolina, todas las cuales están sustituidas con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup> y oxo.

20 En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona de piridina y pirimidina, cada una de las cuales está sustituida con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup> y oxo.

25 En otra realización, R<sup>1</sup> es un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros saturado sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup> y oxo.

En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona de



En otra realización, m es 0.

En otra realización, m es 1, y R<sup>4</sup> es F.

En otra realización, m es 2; y R<sup>4</sup> es F.

En otra realización, n es 0.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo usando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV).

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno que puede tratarse mediante la inhibición de PDE10 en un paciente, método que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IV).

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IV) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 15 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 [4-(3-cloro-pirazin-2-iloxi)-fenil]-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;  
 (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 20 (1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)-metanona;  
 4-(3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)difluorometil)fenoxi)pirazin-2-il)morfolina  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 25 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 30 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 35 (4-(3-(1,4-oxazepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 40 2-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)acetato de etilo;

- (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 8-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 5 (±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona;  
 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 10 (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carbonitrilo;  
 (±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;
- 15 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo;  
 (±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de; metilo  
 (±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de; etilo  
 (±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 20 (±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(1-hidroxi-etil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 ácido 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico;  
 (±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(2-hidroxi-propan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 25 (±)-4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;  
 (1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanona;  
 (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;  
 (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;
- 30 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxi-azetidín-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (S)-2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)propan-2-ol;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
- 35 benzo[d]tiazol-2-il(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;

- N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;  
 5-fluoro-N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;  
 N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;  
 5 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ol;  
 N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-ol;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona;  
 10 N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;  
 N-(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-2-pirazinil)oxi)fenil)-1,3-benzotiazol-2-amina;  
 (S)-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;  
 15 N-(4-(3-(azetidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 ácido 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carboxílico;  
 2-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol;  
 N-(4-(3-(6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxamida;  
 20 N-(4-(3-(2-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carboxilato de metilo;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;  
 (R)-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;  
 2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)etanol;  
 25 N-(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanol;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-2-ona;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-1-isopropilpiperazin-2-ona;  
 30 N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carbonitrilo;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;  
 1-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)etanol;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 35 (1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-2-il)metanol;  
 N-(4-(3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;

- N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)-2-fluorofenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 5 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(4-metoxibenciloxi)piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
- 10 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 15 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxiquinolin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(5-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 20 (4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(6-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 25 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo;  
 ácido 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzoico;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 30 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(quinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanona;  
 2-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-4,4-dimetilciclohex-2-enona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;
- 35 (1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)ciclohex-2-enona;

- (rac)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)ciclohex-2-enol;  
 N-(4-(3-(6-morfolinopiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(4-morfolinofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 5 N-(4-(3-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 5-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)picolinonitrilo  
 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(6-cloropiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 10 (5-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)metanol;  
 N-(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 15 7-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 6-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 5-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 20 N-(4-(3-(5-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-metoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 25 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-isopropoxypirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-isobutoxypirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 30 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-2-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-fenoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-iloxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(but-2-iniloxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 35 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-morfolinoetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

- (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-4-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(piridin-2-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 5 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(piridin-3-il)propoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-propoxypirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 10 (6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (5-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2-pirazinil)oxi)-fenil)metanona;
- 15 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(4-metoxi-1-ciclohexen-1-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona;  
 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona; y 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona;  
 (rac)-cis-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (rac)-trans-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 20 (rac)-cis-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 (rac)-trans-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (rac)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona;  
 4-(2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-3-il)ciclohexanona;
- 25 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(oxepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4,4-difluorociclohex-1-enil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- 30 N-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 N-(4-(3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-metilo;
- 35 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;  
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;



- 7-metoxi-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;  
 (rac)-3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo;  
 5 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 6-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(2-fluoro-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 7-fluoro-N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 10 5-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 5-fluoro-N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1H-benzo[d]imidazol-2-il(4-(3-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 15 N-(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;  
 20 1-(4-(3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanol;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)perdeuteroetanona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona;  
 25 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 N-(4-(3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 30 acetato de 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;  
 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona;  
 1-(3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona;  
 1-(4-(3-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 35 2-metoxi-1-(4-(3-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 acetato de 2-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilo;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;

- 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;  
 3-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 1-(4-(3-(6-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
- 5 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)azetidín-1-il)etanona;  
 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metilpiperidin-2-ona;  
 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-fenilpirazin-2-carboxamida:
- 10 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)pirazin-2-carboxamida;  
 (S)-3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-metoxipropan-2-il)pirazin-2-carboxamida;  
 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(2-(piridin-2-il)etil)pirazin-2-carboxamida;  
 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(2-hidroxietil)pirazin-2-carboxamida;  
 (rac)-3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)pirazin-2-carboxamida;
- 15 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-bencilciclopropil)pirazin-2-carboxamida;  
 (R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;  
 (S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;  
 (R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de etilo;  
 (S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 20 (S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 (R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 (R)-4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;  
 (S)-4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 25 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1S,3R)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 (1R,3S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 30 (1S,3S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 (1R,3R)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 (R)-1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 (S)-1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 (R)-1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;
- 35 (S)-1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 (R)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona;  
 (S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona; o cualquier sal farmacéuticamente aceptable

de los mismos.

Los compuestos de esta invención pueden tener en general varios centros asimétricos y se representan normalmente en forma de mezclas racémicas. Esta invención pretende abarcar mezclas racémicas, mezclas parcialmente racémicas y diastereómeros y enantiómeros separados.

- 5 La presente invención incluye todos los compuestos marcados de manera isotópica farmacéuticamente aceptables de la presente invención en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico que predomina en la naturaleza.

- 10 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{38}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$  y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .

- 15 Determinados compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección a punto.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

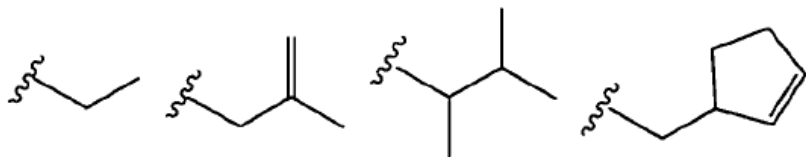
- 20 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

- 25 Pueden prepararse generalmente compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado de manera isotópica apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquéllos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido de manera isotópica, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

- 30 Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los compuestos mostrados a modo de ejemplo en los ejemplos a continuación y sus sales, complejos, solvatos, polimorfos, estereoisómeros, metabolitos, profármacos farmacéuticamente aceptables y otros derivados de los mismos. A menos que se especifique otra cosa, las siguientes definiciones se aplican a términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

- 35 "Alk  $\text{C}_{\alpha-\beta}$ " significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de  $\alpha$  y un máximo de  $\beta$  átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres, en el que  $\alpha$  y  $\beta$  representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección pueden contener también uno o dos dobles o triples enlaces. Una designación de alk  $\text{C}_0$  indica un enlace directo. Los ejemplos de alquilo  $\text{C}_{1-6}$  incluyen, pero no se limitan a los siguientes



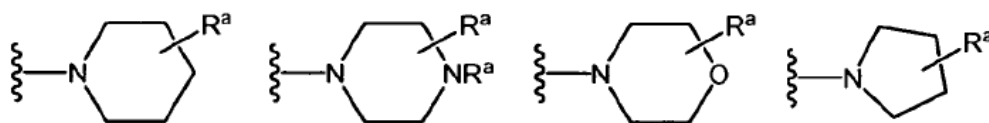
- 40 "Grupo benzo", solo o en combinación, significa el radical divalente  $\text{C}_6\text{H}_4=$ , una representación del cual es  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , que cuando se une de manera vecinal a otro anillo forma un anillo de tipo benceno, por ejemplo tetrahidronaftileno, indol y similares.

Los términos "oxo" y "tioxo" representan los grupos  $=\text{O}$  (como en carbonilo) y  $=\text{S}$  (como en tiocarbonilo), respectivamente.

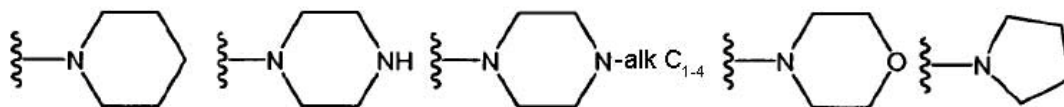
"Halo" o "halógeno" significa un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I.

- 45 "Haloalk  $\text{C}_{\alpha-\beta}$ " significa un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que cualquier número (al menos uno) de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alk se sustituye por F, Cl, Br o I.

El grupo  $\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^a$  y similares incluyen sustituyentes en los que los dos grupos  $\text{R}^a$  forman juntos un anillo, incluyendo opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluyen grupos tales como:



El grupo N(alk C<sub>α-β</sub>)-alk C<sub>α-β</sub>, en el que α y β son tal como se definieron anteriormente, incluyen sustituyentes en los que los dos grupos alk C<sub>α-β</sub> forman juntos un anillo, que incluye opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluyen grupos tales como:



5

“Carbociclo” significa un anillo que comprende por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se establezca otra cosa, la versión cíclica de “alk C<sub>α-β</sub>”. Por tanto, el término “carbociclo” pretende incluirse en los términos “alk C<sub>α-β</sub>”. Los ejemplos de carbociclo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclobutileno, ciclohexileno y similares.

10 “Heterociclo” significa un anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos otro átomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos de heterociclos que pueden encontrarse en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



J. Pharm. Sci. 66: 1 (1977).

“Saturado, parcialmente saturado o insaturado” incluye sustituyentes saturados con hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

5 “Grupo saliente” se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como una amina, un tiol o un nucleófilo de alcohol. Tales grupos salientes se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosilatos y similares. Se indican en el presente documento los grupos salientes preferidos cuando sea apropiado.

10 “Grupo protector” se refiere generalmente a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para impedir que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxilo, amino, hidroxilo, mercapto y similares, experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleófilas, electrófilas, oxidación, reducción y similares. Se indican en el presente documento los grupos protectores preferidos cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antraceno, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de cicloalquenilalquilo o radicales cicloalquenilalquilo sustituidos tienen preferiblemente 6-10 átomos de carbono, incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilmetilo y similares. Los grupos acilo, alcoxycarbonilo y aralcoxycarbonilo adecuados incluyen benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, benzoílo, benzoílo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftaloílo y similares. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, del mismo modo que un grupo amino primario puede protegerse mediante tanto un grupo aralquilo como un grupo aralcoxycarbonilo. Los grupos protectores de amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares y en los que estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos de cicloalquilo y arilo contiguos. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono, di o trisustituidos, tal como el nitroftalimidilo. Los grupos amino también pueden protegerse frente a reacciones no deseadas, tales como oxidación, a través de la formación de una sal de adición, tal como clorhidrato, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores de amino también son adecuados para proteger grupos carboxilo, hidroxilo y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Los grupos alquilo también son grupos adecuados para proteger grupos hidroxilo y mercapto, tales como terc-butilo.

20

25

30

Grupos protectores de sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos protectores de sililo adecuados incluyen, pero no se limitan a, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenildimetilsililo. La siliación de grupos amino proporciona grupos mono o disililamino. La siliación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un derivado de N,N,O-trisililo. La eliminación de la función sililo de una función silil éter se logra fácilmente mediante tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de fluoruro de amonio o hidróxido de metal, o bien como una etapa de reacción diferenciada, o bien *in situ* durante una reacción con el grupo alcohol. Agentes de siliación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenildimetilsililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los expertos en la técnica conocen bien métodos para la siliación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo. Los expertos en la técnica de química orgánica, incluyendo química de aminoalcoholes o aminoácidos/ésteres de aminoácidos, también conocen bien métodos de preparación de estos derivados de amina a partir de los correspondientes aminoácidos, amidas de aminoácidos o ésteres de aminoácidos.

35

40

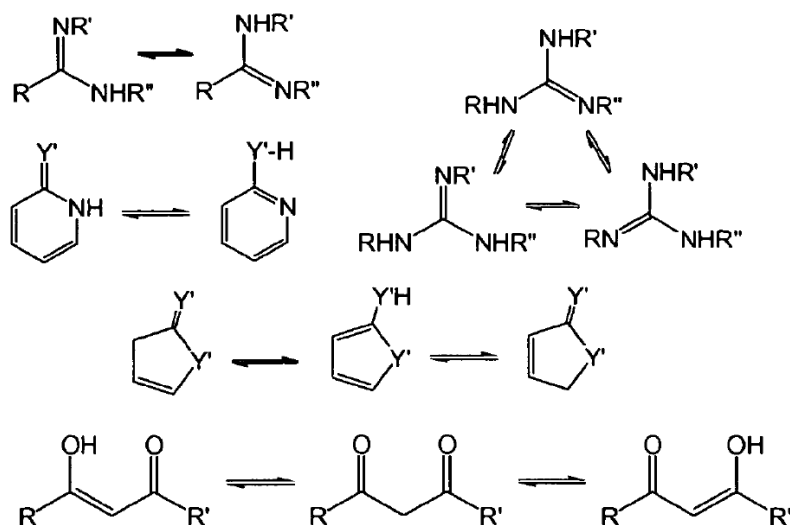
Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán a la parte restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenolisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxycarbonilo mediante hidrogenolisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema de disolvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético y similares o mezclas de los mismos. Un grupo protector de t-butoxycarbonilo puede eliminarse utilizando un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolvente adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente para producir la amina libre. El grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares puede eliminarse en condiciones de hidrólisis e hidrogenolisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

45

50

Debe indicarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos guanidina y amina cíclicos y acíclicos, grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos (Y' = O, S, NR), y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos:

55



y aunque se nombre, describa, presente y/o reivindique una forma en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas estén inherentemente incluidas en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

5 También se contemplan por esta invención profármacos de los compuestos de esta invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, para dar un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un paciente. La idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos las conocen bien los expertos en la técnica. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquílico (por ejemplo, metílico, etílico), cicloalquílico (por ejemplo, ciclohexílico), aralquílico (por ejemplo, bencílico, p-metoxibencílico) y alquilcarboniloxialquílico (por ejemplo, pivaloiloximetílico). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bunggaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

20 La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen enumeraciones de especies usando la expresión "seleccionado de...y..." y "es...o..." (en referencia algunas veces a grupos de Markush). Cuando se usa esta expresión en esta solicitud, a menos que se establezca otra cosa, pretende incluir el grupo como un todo, o cualquier miembro individual del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de esta expresión es meramente para fines de abreviatura y no pretende de ningún modo limitar la eliminación de subgrupos o elementos individuales según se necesite.

## 25 Utilidad y métodos de uso

Se proporcionan en el presente documento métodos para tratar un trastorno o enfermedad inhibiendo la enzima PDE10. Los métodos, en general, comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita para tratar el trastorno o enfermedad.

30 En determinadas realizaciones, esta invención proporciona un uso de un compuesto tal como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de PDE10.

35 Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad enzimática de PDE10, y por tanto elevan los niveles de AMPc o GMPc dentro de células que expresan PDE10. Por consiguiente, la inhibición de la actividad enzimática de PDE10 sería útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por cantidades deficientes de AMPc o GMPc en las células. Los inhibidores de PDE10 serían también beneficiosos en casos en los que la elevación de la cantidad de AMPc o GMPc por encima de niveles normales da como resultado un efecto terapéutico. Pueden usarse inhibidores de PDE10 para tratar trastornos del sistema nervioso central y periférico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades endocrinológicas y enfermedades urológicas.

40 Las indicaciones que pueden tratarse con inhibidores de PDE10, o bien solos, o bien en combinación con otros

fármacos, incluyen, pero no se limitan a, las enfermedades que se cree que están mediadas en parte por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo. Estas indicaciones incluyen psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, adicción a drogas, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

Las psicosis son trastornos que afectan a la percepción de la realidad de un individuo. Las psicosis se caracterizan por delirios y alucinaciones. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen todas las formas de psicosis, incluyendo, pero sin limitarse a, esquizofrenia, esquizofrenia de aparición tardía, trastornos esquizoafectivos, esquizofrenia prodromal y trastornos bipolares. El tratamiento puede ser para los síntomas positivos de esquizofrenia así como para los déficits cognitivos y síntomas negativos. Otras indicaciones para los inhibidores de PDE10 incluyen psicosis que resultan del consumo de drogas (incluyendo anfetaminas y PCP), encefalitis, alcoholismo, epilepsia, lupus, sarcoidosis, tumores cerebrales, esclerosis múltiple, demencia con cuerpos de Lewy o hipoglucemia. Otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la personalidad esquizoide, también pueden tratarse con inhibidores de PDE10.

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se ha vinculado a déficits en las rutas neuronales frontoestriales (Saxena *et al.*, Br. J. Psychiatry Suppl, 35:26-37, 1998). Las neuronas en estas rutas se proyectan a neuronas estriales que expresan PDE10. Los inhibidores de PDE10 provocan que se eleve el AMPc en estas neuronas; las elevaciones en AMPc dan como resultado un aumento en la fosforilación de CREB y de ese modo mejoran el estado funcional de estas neuronas. Los compuestos de la presente invención son adecuados por tanto para su uso en la indicación de TOC. El TOC puede resultar, en algunos casos, de infecciones estreptocócicas que provocan reacciones autoinmunitarias en los ganglios basales (Giedd *et al.*, Am J Psychiatry. 157:281-283, 2000). Debido a que los inhibidores de PDE10 pueden tener un papel neuroprotector, la administración de inhibidores de PDE10 puede prevenir el daño a los ganglios basales tras infecciones estreptocócicas repetidas y de ese modo prevenir el desarrollo de TOC.

En el cerebro, se cree que el nivel de AMPc o GMPc dentro de las neuronas está relacionado con la calidad de la memoria, especialmente la memoria a largo plazo. Sin querer restringirse a ningún mecanismo particular, se propone que, puesto que PDE10 degrada AMPc o GMPc, el nivel de esta enzima afecta a la memoria en animales, por ejemplo, en seres humanos. Un compuesto que inhibe la AMPc fosfodiesterasa (PDE) puede aumentar de ese modo los niveles de AMPc, lo que a su vez activa una proteína cinasa que fosforila un factor de transcripción (proteína de unión de respuesta a AMPc). El factor de transcripción fosforilado se une entonces a una secuencia promotora de ADN para activar genes que son importantes en la memoria a largo plazo. Cuando más activos sean tales genes, mejor será la memoria a largo plazo. Por tanto, inhibiendo una fosfodiesterasa, puede potenciarse la memoria a largo plazo.

Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de memoria y deterioro intelectual adicional separado de la memoria. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen deterioro de la memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican según su causa e incluyen: demencias neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick), vasculares (por ejemplo, infartos, hemorragia, trastornos cardíacos), vasculares mixtas y de Alzheimer, meningitis bacteriana, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, esclerosis múltiple, traumáticas (por ejemplo, hematoma subdural o lesión cerebral traumática), infecciosas (por ejemplo, VIH), genéticas (síndrome de Down), tóxicas (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunos medicamentos), metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina B12 o folato), hipoxia del SNC, enfermedad de Cushing, psiquiátricas (por ejemplo, depresión y esquizofrenia) e hidrocefalia.

El estado de deterioro de la memoria se manifiesta por el deterioro de la capacidad para aprender nueva información y/o la incapacidad para recordar información previamente aprendida. La presente invención incluye métodos para tratar la pérdida de memoria separada de la demencia, incluyendo deterioro cognitivo leve (DCL) y deterioro cognitivo relacionado con la edad. La presente invención incluye métodos de tratamiento para el deterioro de la memoria como resultado de la enfermedad. El deterioro de la memoria es un síntoma primario de la demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, VIH, enfermedad cardiovascular y traumatismo craneal así como deterioro cognitivo relacionado con la edad. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento del deterioro de la memoria debido a, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia sistémica múltiple (ASM), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, deterioro cognitivo asociado con diabetes, déficits de memoria debido a exposición temprana a agentes anestésicos, demencia multiinfarto y otros estados neurológicos incluyendo enfermedades neuronales agudas, así como VIH y enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención también son adecuados para su uso en el tratamiento de una clase de trastornos conocidos como enfermedades por repetición de poliglutamina. Estas enfermedades comparten una



mutación patógena común. La expansión de una repetición de CAG, que codifica para el aminoácido glutamina, dentro del genoma, conduce a la producción de una proteína mutante que tiene una región de poliglutamina expandida. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington se ha vinculado a una mutación de la proteína huntingtina. En individuos que no tienen enfermedad de Huntington, la huntingtina tiene una región de poliglutamina que contiene de aproximadamente 8 a 31 residuos de glutamina. Para individuos que tienen enfermedad de Huntington, la huntingtina tiene una región de poliglutamina con más de 37 residuos de glutamina. Aparte de la enfermedad de Huntington (EH), otras enfermedades por repetición de poliglutamina conocidas y las proteínas asociadas incluyen atrofia dentatorubro-palidoluisiana, DRPLA (atrofina-1); ataxia espinocerebelar de tipo 1 (ataxina-1); ataxia espinocerebelar de tipo 2 (ataxina-2); ataxia espinocerebelar de tipo 3 (también denominada enfermedad de Machado-Joseph o EMJ) (ataxina-3); ataxia espinocerebelar de tipo 6 (canal de calcio dependiente de voltaje alfa 1a); ataxia espinocerebelar de tipo 7 (ataxina-7); y atrofia muscular espinal y bulbar (AMEB, también conocida como enfermedad de Kennedy).

Los ganglios basales son importantes para regular la función de las neuronas motoras; los trastornos de los ganglios basales dan como resultado trastornos del movimiento. El más prominente entre los trastornos del movimiento relacionados con la función de los ganglios basales es la enfermedad de Parkinson (Obeso *et al*, Neurology. 62 (1 supl. I):S17-30, 2004). Otros trastornos del movimiento relacionados con disfunción de los ganglios basales incluyen discinesia tardía, parálisis supranuclear progresiva y parálisis cerebral, degeneración corticobasal, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Wilson, distonía, tics y corea. Los compuestos de la invención también son adecuados para su uso para tratar trastornos del movimiento relacionados con disfunción de neuronas de los ganglios basales.

Los inhibidores de PDE10 son útiles en la elevación de los niveles de AMPc o GMPc y la prevención de que las neuronas experimenten apoptosis. Los inhibidores de PDE10 pueden ser antiinflamatorios elevando el AMPc en células gliales. La combinación de propiedades antiapoptóticas e antiinflamatorias, así como efectos positivos sobre la plasticidad sináptica y la neurogénesis, hacen que estos compuestos sean útiles para tratar la neurodegeneración que resulta de cualquier enfermedad o lesión, incluyendo accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y atrofia sistémica múltiple (ASM).

Enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas que afectan a los ganglios basales pueden dar como resultado trastornos de los ganglios basales incluyendo THDA, TOC, tics, síndrome de Tourette, corea de Sydenham. Además, cualquier ataque al cerebro puede dañar potencialmente los ganglios basales incluyendo accidentes cerebrovasculares, anomalías metabólicas, enfermedad hepática, esclerosis múltiple, infecciones, tumores, sobredosis de fármacos o efectos secundarios, y traumatismo craneal. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse para detener la progresión de la enfermedad o restaurar circuitos dañados en el cerebro mediante una combinación de efectos incluyendo aumento de la plasticidad sináptica, neurogénesis, efectos antiinflamatorios, regeneración de células nerviosas y disminución de la apoptosis.

El crecimiento de algunas células cancerosas se inhibe mediante AMPc y GMPc. Tras la transformación, las células pueden convertirse en cancerosas expresando PDE10 y reduciendo la cantidad de AMPc o GMPc dentro de las células. En estos tipos de células cancerosas, la inhibición de la actividad de PDE10 inhibe el crecimiento celular elevando el AMPc. En algunos casos, PDE10 puede expresarse en la célula cancerosa transformada pero no en la línea celular original. En células de carcinoma renal transformadas, se expresa PDE10 e inhibidores de PDE10 reducen la tasa de crecimiento de las células en cultivo. De manera similar, se inhiben células de cáncer de mama mediante la administración de inhibidores de PDE10. Muchos otros tipos de células cancerosas también pueden ser sensibles a la detención del crecimiento mediante la inhibición de PDE10. Por tanto, los compuestos dados a conocer en esta invención pueden usarse para detener el crecimiento de células cancerosas que expresan PDE10.

Los compuestos de la invención también son adecuados para su uso en el tratamiento de diabetes y trastornos relacionados tales como obesidad, centrándose en el sistema de señalización por AMPc. Inhibiendo PDE-10, especialmente PDE-10A, se aumentan los niveles intracelulares de AMPc, aumentando de ese modo la liberación de gránulos secretores que contiene insulina y, por tanto, aumentando la secreción de insulina. Véase, por ejemplo, el documento WO 2005/012485. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse también para tratar enfermedades dadas a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/019975.

#### Pruebas

Las actividades inhibitoras de PDE10 de los compuestos de la presente invención pueden someterse a prueba, por ejemplo, usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en los ejemplos biológicos a continuación.

#### Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de esta invención pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. La cantidad real de un compuesto de esta invención, es decir, el principio activo, depende de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, y otros factores.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I) pueden oscilar entre aproximadamente

0,1-1000 mg al día; preferiblemente de 0,5 a 250 mg/día, más preferiblemente de 3,5 mg a 70 mg al día.

En general, los compuestos de esta invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas mediante una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La manera de administración preferida es oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente, que puede ajustarse según el grado de afección. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, disoluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, se prefieren formulaciones en forma de comprimidos, píldoras y cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran escasa biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse aumentando el área de superficie, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de desde 10 hasta 1.000 nm en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente estadounidense n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de la superficie y entonces se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente alta.

Las composiciones están compuestas, en general, por un compuesto de la presente invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan de manera adversa al efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención. Tales excipientes pueden ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición de aerosol, un excipiente gaseoso que está generalmente disponible para un experto en la técnica.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo y similares. Pueden seleccionarse excipientes líquidos y semisólidos de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, particularmente para disoluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

Pueden usarse gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Se describen otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, A. R. (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1995).

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Normalmente, la formulación contiene, en una base de porcentaje en peso (% en peso), desde aproximadamente el 0,01-99,99% en peso de un compuesto de la presente invención basándose en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente el 1-80% en peso.

Los compuestos pueden administrarse como el único agente activo o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de psicosis, especialmente esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas nicotínicos  $\alpha$ -7, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueantes de canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores de receptores de adenosina, ampacinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, cada principio activo puede administrarse, o bien según su intervalo de dosificación habitual, o bien según una dosis por debajo de su intervalo de dosificación habitual, y pueden administrarse, o bien de manera simultánea o bien secuencial.

Los fármacos adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros fármacos para la esquizofrenia adecuados tales como clozaril, Zyprexa, risperidona y seroquel; fármacos para el trastorno bipolar, incluyendo, pero sin limitarse a, litio, Zyprexa y Depakote; fármacos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo, pero sin limitarse a, levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo, pero sin limitarse a, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, neotropina, eldeprilo, estrógeno y cliquinol; agentes usados en el tratamiento de demencia, incluyendo, pero sin limitarse a, tioridazina, haloperidol, risperidona, Cognex, Aricept y Exelon; agentes usados en el tratamiento de epilepsia, incluyendo, pero sin limitarse a, dilantina, luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol; agentes usados en el tratamiento de

esclerosis múltiple, incluyendo, pero sin limitarse a, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, azotioprina, metotrexato y Copaxone; agentes usados en el tratamiento de enfermedad de Huntington, incluyendo, pero sin limitarse a, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenazina, haloperidol, clorpromazina, tioridazina, sulprida, quetiapina, clozapina y risperidona; agentes útiles en el tratamiento de diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, ligandos de PPAR (por ejemplo agonistas, antagonistas, tales como rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea, tales como gliburida, glimepirida, clorpropamida, tolbutamida y glipizida, y secretagogos distintos de sulfonilo), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), sensibilizadores a la insulina (tales como los agonistas de PPAR- $\gamma$ , por ejemplo, las glitazonas; biguanidas, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DPP-IV e inhibidores de 11beta-HSD), compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática (tales como antagonistas de glucagón y metaformina, por ejemplo, Glucophage y Glucophage XR), insulina y derivados de insulina (formas de acción tanto corta como prolongada y formulaciones de insulina); y fármacos contra la obesidad, incluyendo, pero sin limitarse a, agonistas de  $\beta$ -3, agonistas de CB-1, inhibidores del neuropéptido Y5, factor neurotrófico ciliar y derivados (por ejemplo, Axokine), supresores del apetito (por ejemplo, sibutramina) e inhibidores de lipasas (por ejemplo, orlistat).

## 15 PARTE EXPERIMENTAL

En los siguientes esquemas, los compuestos de la invención, junto con sus definiciones, tales como m, n, p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>, X<sup>10</sup>, X<sup>11</sup>, Y y Z, son tal como se describieron anteriormente.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las partes son en peso y las temperaturas son en grados centígrados a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones asistidas por microondas se realizaron con un instrumento Smith Synthesizer™ de Biotage™. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN que concordaban con sus estructuras asignadas. Se determinaron los puntos de fusión en un aparato Büchi y están sin corregir. Se determinaron los datos de espectros de masas mediante la técnica de ionización por electrospray. Todos los ejemplos se purificaron hasta >90% de pureza tal como se determina mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. A menos que se establezca otra cosa, se realizaron las reacciones a temperatura ambiente.

Se usan las siguientes abreviaturas:

- DCM- diclorometano
- DMSO- dimetilsulfóxido
- DMF- N,N-dimetilformamida
- 30 THF- tetrahydrofurano
- Et<sub>2</sub>O- dietil éter
- EtOAc- acetato de etilo
- MeOH- alcohol metílico
- EtOH- alcohol etílico
- 35 IPA- alcohol isopropílico
- Me- metilo
- MeCN- acetonitrilo
- MeI- yodometano
- NMP- 1-metil-2-pirrolidinona
- 40 DCM- diclorometano
- TFA- ácido trifluoroacético
- MTBE- metil terc-butil éter
- DIPEA- diisopropiletilamina
- HBTU- hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
- 45 HATU- hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- Sat.- saturado

- h- hora  
 min.- minutos  
 ml- mililitros  
 g- gramos  
 5 mg- miligramos

Todos los compuestos se dividieron en cinco clases basándose en sus valores de  $CI_{50}$  frente a PDE10. El intervalo de la  $CI_{50}$  en cada clase es tal como sigue:

“+” designa un valor de  $CI_{50}$  en el intervalo que comienza a partir de 1,0  $\mu M$  y que acaba a 5,0  $\mu M$ ;

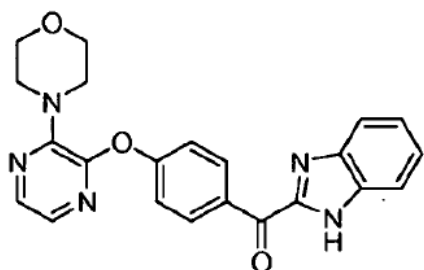
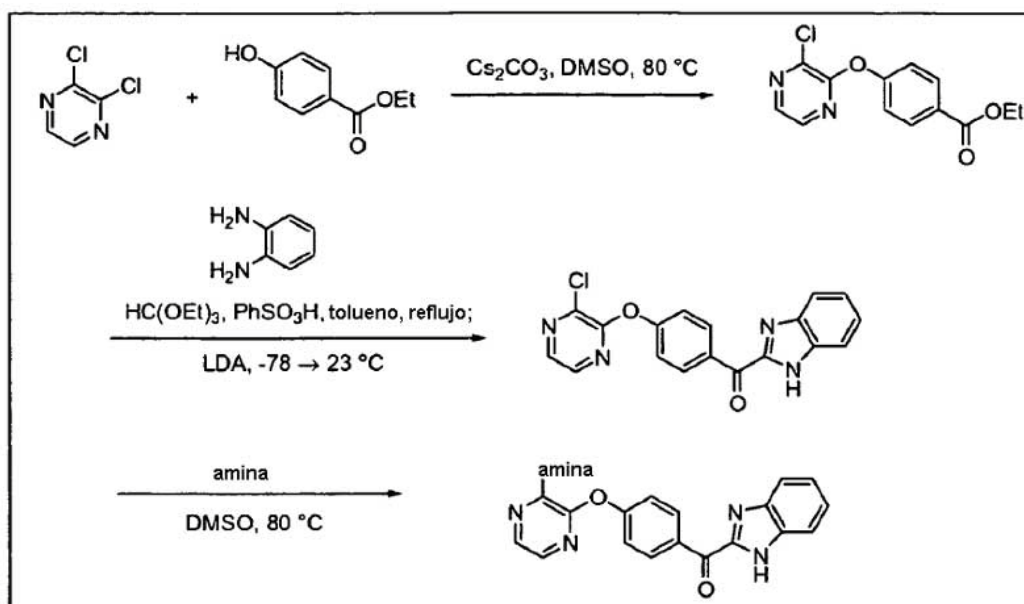
“++” designa un valor de  $CI_{50}$  en el intervalo que comienza a partir de 250 nM y que acaba a 1,0  $\mu M$ ;

10 “+++” designa un valor de  $CI_{50}$  en el intervalo que comienza a partir de 100 nM y que acaba a 250 nM;

“++++” designa un valor de  $CI_{50}$  en el intervalo que comienza a partir de 25 nM y que acaba a 100 nM; y

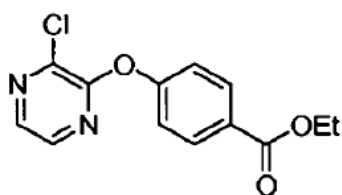
“+++++” designa un valor de  $CI_{50}$  inferior a 25 nM.

#### ESQUEMA 1



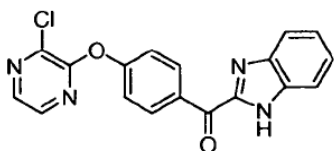
15

EJEMPLO 1: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)-FENIL)METANONA



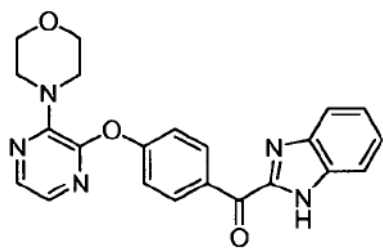
## ETAPA 1. 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)BENZOATO DE ETILO

5 A una disolución de éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico (55,21 g, 332,3 mmol) y 2,3-dicloropirazina (49,50 g, 332,3 mmol) en DMSO (300 ml) se le añadió carbonato de cesio (129,9 g, 398,7 mmol). Se calentó la mezcla hasta 70°C hasta que se consumió el material de partida. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con agua y DCM, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. Se lavó el material bruto con cantidades copiosas de metanol y se secó para dar 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)benzoato de etilo.



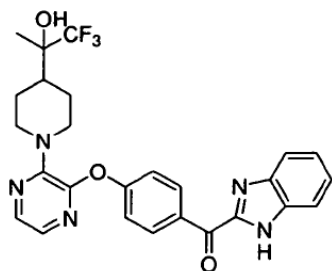
## 10 ETAPA 2. (1H-BENZO[D]JIMIDAZOL-2-IL)(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

15 Se calentó a reflujo una disolución de benceno-1,2-diamina (1,5 g, 14 mmol), ortoformiato de trietilo (5,7 ml, 37 mmol) y ácido benenosulfónico (0,075 g, 0,47 mmol) en tolueno (15 ml) durante 4 h y entonces se destiló lentamente para eliminar la mitad del disolvente. Entonces se enfrió la mezcla hasta TA y se neutralizó con diisopropilamina, seguido por adición de una disolución de 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)benzoato de etilo (4,3 g, 15 mmol) en THF (15 ml). Se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadieron 1,2 equiv. de LDA (9,2 ml, 17 mmol). Tras envejecer a -78°C durante 1,5 h, se calentó la mezcla hasta TA tras 1,5 h y entonces se añadió HCl 2 N y se agitó la mezcla durante 30 min. Tras eso, se ajustó la mezcla a pH 9 con NaOH 1 N. Se añadió acetato de etilo y se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Con tratamiento con MeOH, precipitó un sólido de color amarillo que se filtró y recogió para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona.

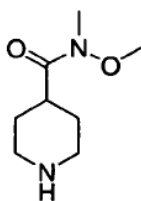


## 25 ETAPA 3. (1H-BENZO[D]JIMIDAZOL-2-IL)(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)-FENIL)METANONA

Se calentó una disolución de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-metanona (23,00 g, 65,6 mmol) y morfolina (17,2 ml, 197 mmol) hasta 90°C en DMSO (165 ml). Tras el consumo completo del material de partida, se hizo gotear la disolución caliente en agua con hielo, lo que provocó que precipitara un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido en EtOH (600 ml) en ebullición y se añadió suficiente tetrahidrofurano como para disolver completamente los sólidos. Se transfirió una disolución al congelador para su cristalización. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó al aire para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) m/z: 402,1 (M+1). CI50 (uM) ++++.



EJEMPLO 2: (S)-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(4-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

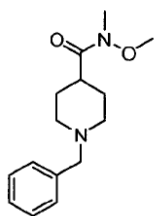


#### 5 ETAPA 1. N-METOXI-N-METILPIPERIDIN-CARBOXAMIDA

A una mezcla de ácido piperidin-4-carboxílico (100 g, 775 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) y agua (100 ml), se le añadió trietilamina (135 ml, 969 mmol) a 25-30°C y se agitó durante 15 min. Entonces se añadieron 110 g de anhídrido boc. Se agitó durante la noche a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante dilución con EtOAc y lavando con H<sub>2</sub>O (1000 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico.

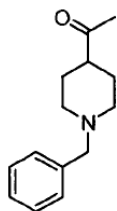
A una disolución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (50 g, 218 mmol) en DCM (500 ml), se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (46 g, 284 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 25-30°C. Entonces se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (30 g, 306 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 15 h a 25-30°C. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con agua, disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y disolución de NaOH al 10%. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puro.

A una disolución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 182 mmol) en DCM (400 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (150 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 6 h a 25-30°C. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 40 g de producto N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida. [M+1] = 173,04



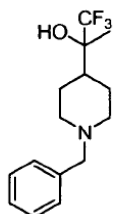
#### ETAPA 2. 1-BENCIL-N-METOXI-N-METILPIPERIDIN-CARBOXAMIDA

A la disolución de N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida (40 g, 232 mmol) en acetona (400 ml) se le añadió bromuro de bencilo (42 ml, 349 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 g, 465 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 80°C a reflujo durante 16 h. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se eliminó la acetona a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto 1-bencil-N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida. [M+1] = 263,15



## ETAPA 3. 1-(1-BENCILPIPERIDIN-4-IL)ETANONA

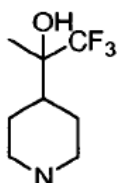
- 5 A una disolución con agitación de 1-bencil-N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida (11,5 g, 44 mmol) en dietil éter (150 ml) a 0°C se le añadió bromuro de metilmagnesio (15,7 g, 132 mmol), gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó la mezcla resultante a 25-30°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, se trató la mezcla con EtOAc y disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto 1-(1-bencilpiperidin-4-il)etanona. [M+1] = 218,1



## ETAPA 4. 2-(1-BENCILPIPERIDIN-4-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

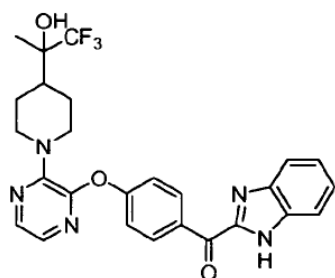
- 10 A una disolución con agitación de acetato de potasio (0,19 g, 1 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió una disolución de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)etanona (0,5 g, 2,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> (0,67 ml, 4,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA. Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice
- 15 para proporcionar el producto 1-bencil-4-(1,1,1-trifluoro-2-(trimetilsililoxi)propan-2-il)piperidina.

- A una disolución con agitación de 1-bencil-4-(1,1,1-trifluoro-2-(trimetilsililoxi)propan-2-il)piperidina (3 g, 8,3 mmol) en THF (30 ml), se le añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (3,2 g, 12,4 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Tras completarse la reacción, se extinguió mezcla con disolución de cloruro de amonio saturada, se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. [M+1] = 288.15
- 20



## ETAPA 5. 1,1,1-TRIFLUORO-2-(PIPERIDIN-4-IL)PROPAN-2-OL

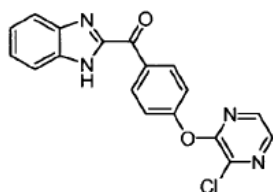
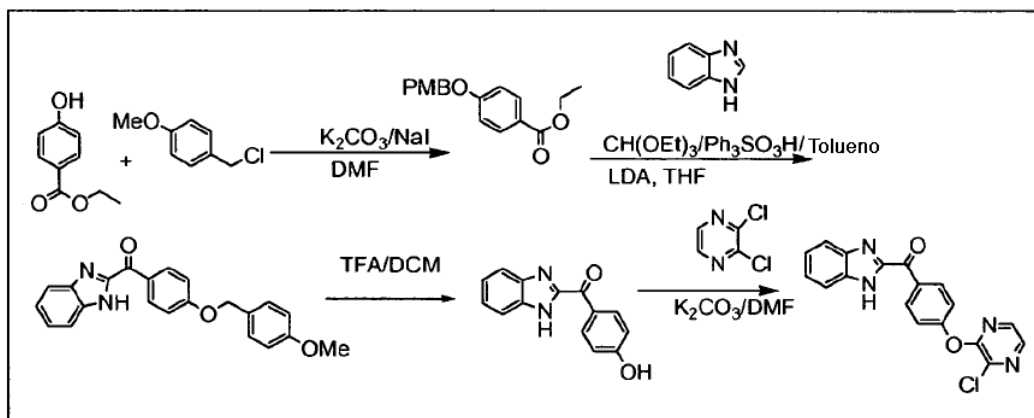
- 25 A una disolución con agitación de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en metanol (25 ml), se le añadió paladio sobre carbono (150 mg, 3,26 mmol) bajo atmósfera de hidrógeno. Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 6 h a 65°C. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla y se concentró a vacío para proporcionar 1,1,1-trifluoro-2-(piperidin-4-il)propan-2-ol. [M+H] = 198.06



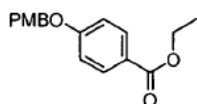
ETAPA 6. (S)-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(4-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

5 Igual que la etapa 3 del ejemplo 1 para proporcionar el producto. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 512 (M+1). CI50 (uM) ++++.

ESQUEMA 2



EJEMPLO 3: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

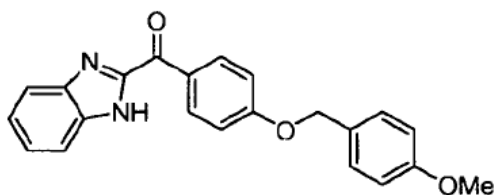


10

ETAPA 1: 4-(4-METOXIBENCILOXI)BENZOATO DE ETILO

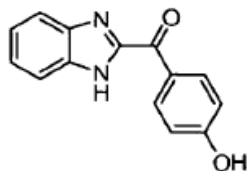
15 A una disolución con agitación de 4-hidroxibenzoato de etilo (530 g, 3,19 mol) en DMF (6 l) se le añadieron polvo de  $K_2CO_3$  (1102 g, 7,97 mol, 2,5 eq.), NaI (1195 g, 7,97 mol, 2,5 eq.) y PMB-Cl (599,4 g, 3,83 mol, 1,2 eq.) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua con hielo (9 l) a la mezcla de reacción. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua (5 l), se secó a 40°C a vacío para obtener producto.





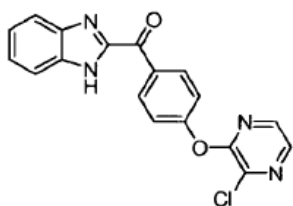
## ETAPA 2: (1H-BENZO[D]JIMIDAZOL-2-IL)(4-(4-METOXIBENCIOLOXI)FENIL)METANONA

5 Se calentó a reflujo una disolución de bencimidazol (450 g, 3,81 mol), ortoformiato de trietilo (1129,3 g, 7,62 mol, 2,0 eq.) y ácido benzenosulfónico (16 g) en tolueno (4 l), y se eliminó la mitad del disolvente mediante destilación. Se añadió otra vez tolueno (3 l) y se eliminaron 2 l mediante destilación lenta. Se enfrió la mezcla de reacción, se neutralizó con diisopropilamina (55 ml), y se le añadieron a ésta THF (4 l) y 2 (1200 g, 4,2 mol, 1,1 eq.). Se enfrió la mezcla hasta -78°C y se le añadió a ésta LDA (2,32 l, 2 M en THF/hexano/etilbenceno, 4,5 mol, 1,2 eq.) gota a gota a lo largo de 3 h. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 2 h. Entonces se calentó hasta temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso 2 N (3,9 l) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 2177 g brutos como un aceite. A este material bruto se le añadieron MTBE (3 l) y hexanos (250 ml) y se dejó durante la noche en una sala fría. Se filtró el sólido resultante y se lavó con MTBE, seguido por EtOAc al 10%/hexanos para dar el producto.



## 15 ETAPA 3: (1H-BENZO[D]JIMIDAZOL-2-IL)(4-HIDROXIFENIL)METANONA

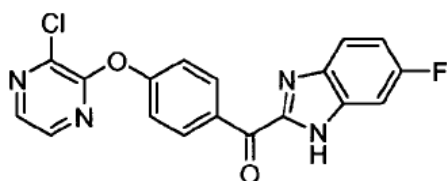
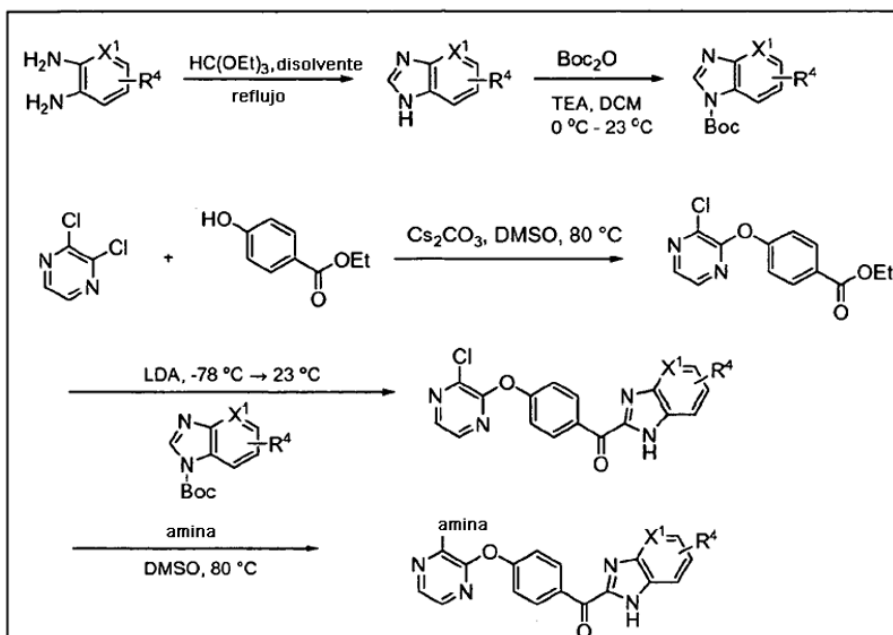
20 A una suspensión del compuesto (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(4-metoxibenciloxi)fenil)metanona (268 g, 0,75 mol) en diclorometano (2,7 l) a temperatura ambiente se le añadió TFA (289 ml, 3,75 mol, 5,0 eq.) lentamente usando un embudo de adición. Se agitó la reacción a temp. ambiente durante 16 h. El análisis por CLEM de la mezcla de reacción reveló que la reacción era completa. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. hasta pH=7-8, y se agitó durante 20 minutos. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua y se secó en horno de vacío a 45°C para dar el producto.



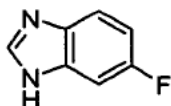
## ETAPA 4: (1H-BENZO[D]JIMIDAZOL-2-IL)(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

25 A una disolución del compuesto (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxyfenil)metanona (100 g, 0,42 mol) en DMF anhidro (1,1 l) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 g, 1,05 mol, 2,5 eq.) y 2,3-dicloropirazina (75,08 g, 0,50 mol, 1,2 eq.). Se agitó la reacción a 90°C durante 18 h. El análisis por CLEM de la mezcla de reacción mostró que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua con hielo (3 l), se agitó durante 30 minutos. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua (3 l) seguido por MTBE (2 x 500 ml) y se secó a vacío. Se trató el sólido con MTBE al 50%/DCM a 50°C durante 1 h y se filtró en caliente, se lavó con MTBE al 50%/DCM y se secó a vacío durante la noche para obtener el producto. Se sometieron a reflujo las aguas madres con MTBE al 50%/DCM durante 2 h y se filtraron en caliente y se lavaron con MTBE al 50%/DCM para conseguir otro lote de producto. EM (ESI, ión pos.) m/z: 351,0 (M+1). Cl50 (uM) +.

## ESQUEMA 3

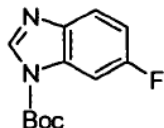


EJEMPLO 4: [4-(3-CLORO-PIRAZIN-2-ILOXI)-FENIL]-(6-FLUORO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-METANONA



## 5 ETAPA 1. 6-FLUORO-1H-BENZOIMIDAZOL

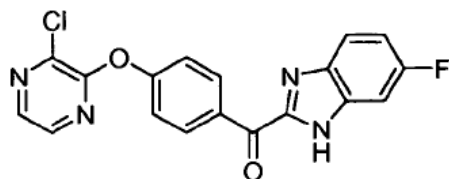
A la disolución de 4-fluoro-benceno-1,2-diamina (10 g, 79,4 mmol) y ortoformiato de trietilo (117 ml, 793 mmol) se le añadieron unas cuantas gotas de etanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo a  $150^\circ\text{C}$  durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se llevó el residuo directamente a la siguiente etapa.  $[\text{M}+\text{H}] = 137$ .



## 10 ETAPA 2. ÉSTER TERC-BUTÍLICO DEL ÁCIDO 6-FLUORO-BENZOIMIDAZOL-1-CARBOXÍLICO

A la disolución de 6-fluoro-1H-benzoimidazol (21,5 g, 159 mmol) y trietilamina (34,2 ml, 237 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (41,3 ml, 190 mmol) a  $5^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Entonces se diluyó la reacción con DCM (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante columna de gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo al 5-10%-hexano como eluyente para obtener el compuesto del título.  $[\text{M}+\text{H}] = 237$ .

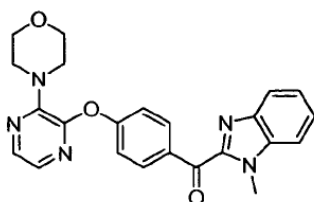
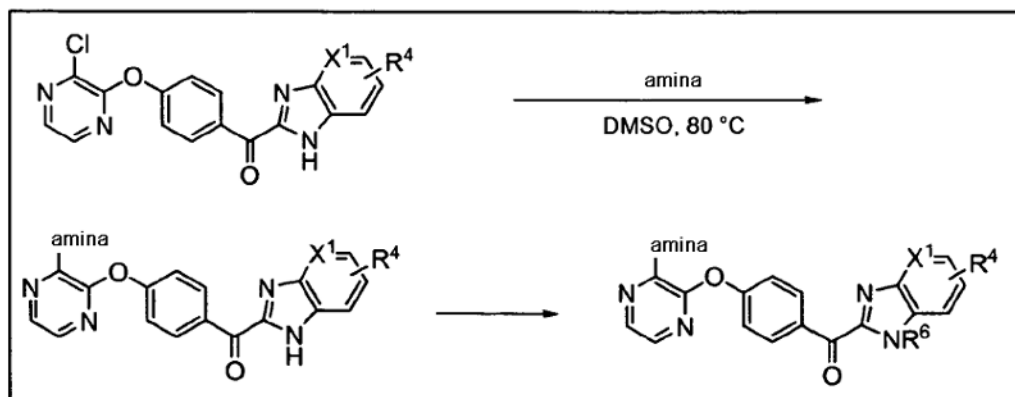
15



## ETAPA 3. [4-(3-CLORO-PIRAZIN-2-ILOXI)-FENIL]-(6-FLUORO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-METANONA

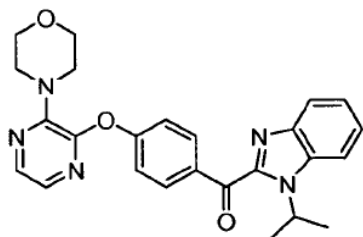
5 Se enfrió una disolución del éster etílico del ácido 4-(3-cloro-pirazin-2-iloxi)-benzoico (20 g, 84,7 mmol) y éster terci-  
 butílico de ácido 6-fluorobenzimidazol-1-carboxílico (21,2 g, 76,3 mmol) en THF recién secado (150 ml) hasta  
 -78°C. A ésta se le añadió lentamente LiHMDS (106 ml, 106 mmol) a lo largo de 1,2 h. Se agitó la mezcla de  
 10 reacción a la misma temperatura durante 3,5 h. Se llevó la reacción hasta -20 °C y se extinguió lentamente con  
 adición de HCl 2 N hasta pH 3-4. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 h, se extrajo con acetato de etilo (3 x  
 200 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Al producto bruto se le  
 añadió metanol (70 ml). Tras agitar durante 1 h, se recogió el sólido mediante filtración para dar el compuesto del  
 título. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 369,2 (M+1). CI50 (uM) +.

## ESQUEMA 4



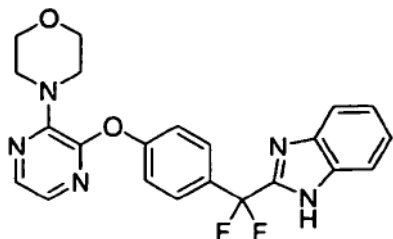
## EJEMPLO 5: (1-METIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

15 A una suspensión de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)-fenil)metanona preparada según el  
 esquema 3, (0,2 g, 0,5 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,2 g, 0,7 mmol) y yodometano  
 (0,04 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. La CL/EM mostró conversión completa. El  
 compuesto precipitó en MeOH. Se filtró sólido de color naranja resultante y se enjuagó con cantidades copiosas de  
 20 MeOH. Se secaron los sólidos mediante bomba de vacío durante la noche para proporcionar (1-metil-1H-  
 benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)-fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 416,1. (M+1). CI50 (uM)  
 ++++.



## EJEMPLO 6: (1-ISOPROPIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

Se agitó una mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)-fenil)metanona (115 mg, 286  $\mu\text{mol}$ ), carbonato de potasio (79,2 mg, 573  $\mu\text{mol}$ ) y 2-yodopropano (97,4 mg, 573  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (2 ml) durante la noche. Se añadió yoduro de isopropilo adicional hasta que se consumió el material de partida. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante Biotage™, gradiente de acetona al 10-30%/hexanos, para dar (1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 444,1 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) ++++.

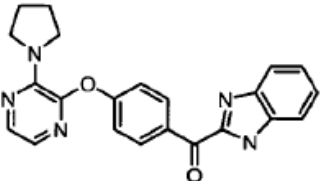
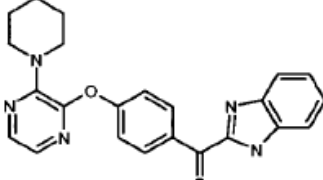
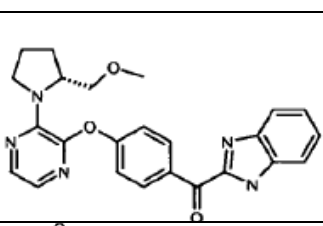
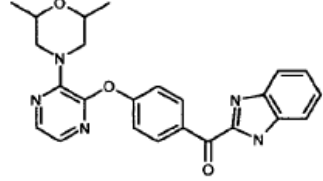
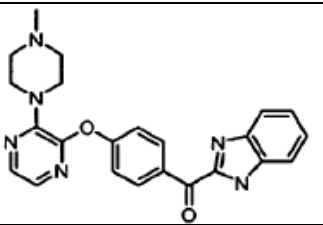
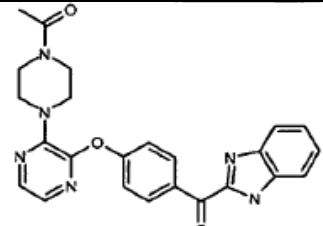
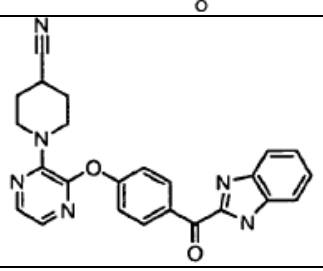
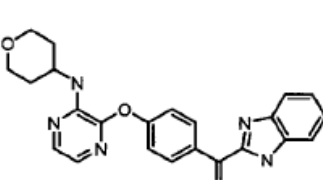


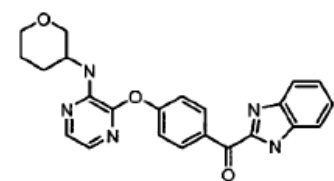
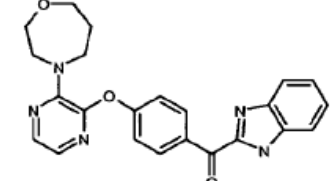
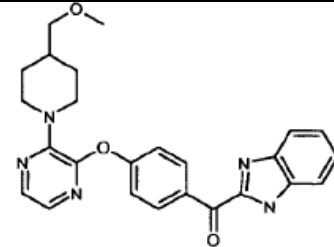
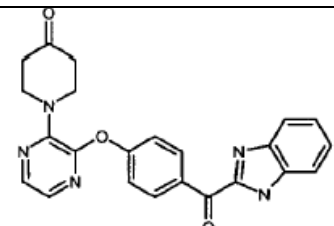
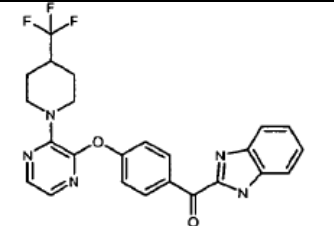
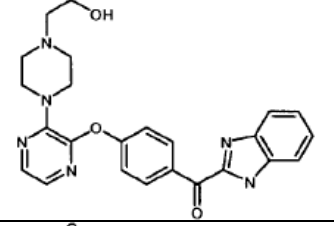
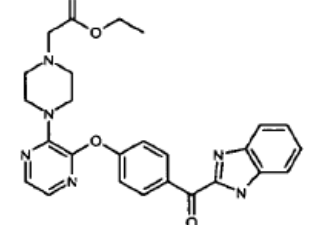
## EJEMPLO 7: 4-(3-(4-((1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)DIFLUOROMETIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)MORFOLINA

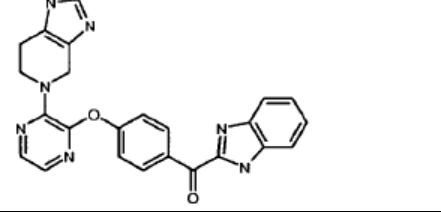
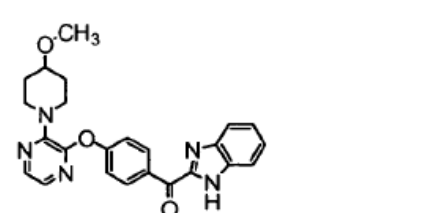
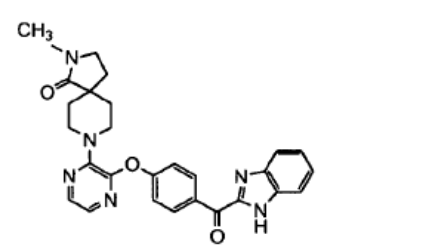
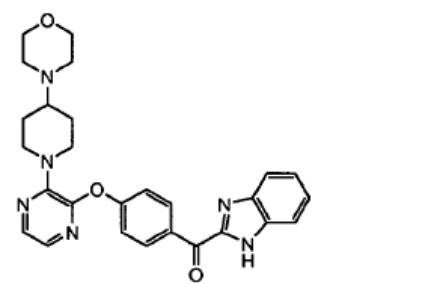
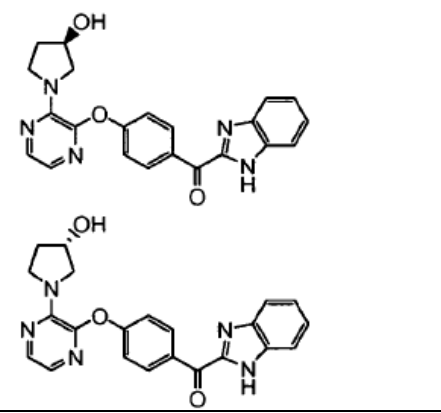
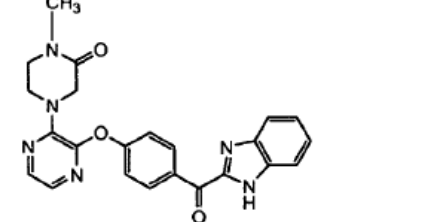
Se enfrió una disolución de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona (155 mg, 0,387 mmol) en cloroformo (15,500 ml) hasta 0 °C y se añadió DAST (1,023 ml, 7,74 mmol). Se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió con agua la reacción y se diluyó la mezcla con diclorometano. Tras la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice para dar 4-(3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)difluorometil)fenoxi)pirazin-2-il)morfolina. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 423,0 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) +++.

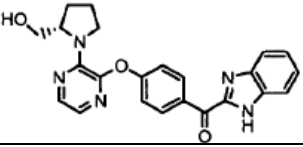
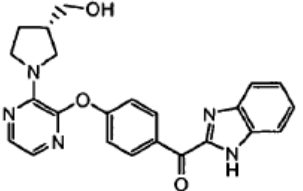
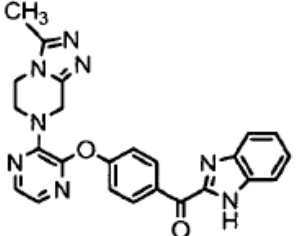
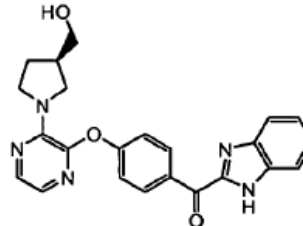
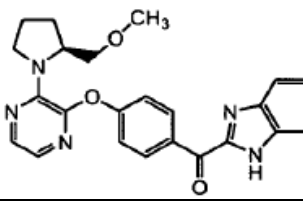
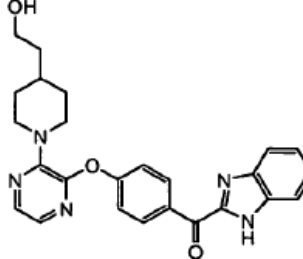
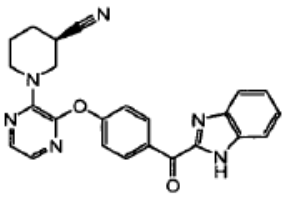
TABLA (IA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 8 A 56:

Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
8		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	458
9		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(4-hidroxiopiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	416
10		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiopiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	416
11		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	430

Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
12		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	386
13		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	400
14		(R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	430
15		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	430
16		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	415
17		1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanon	443
18		1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo	425
19		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	416

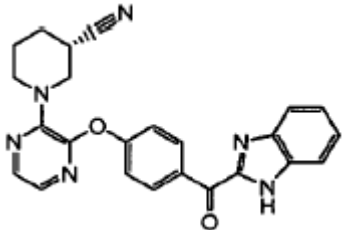
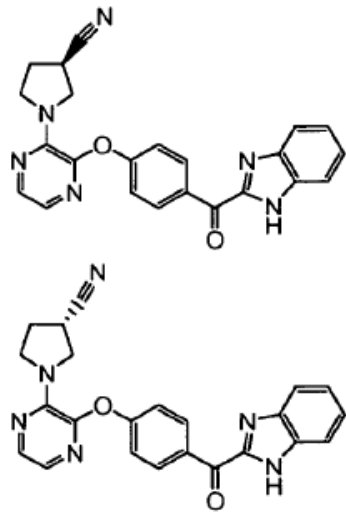
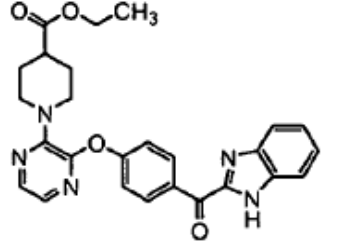
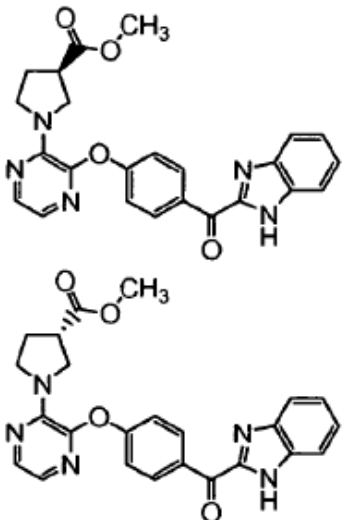
Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
20		(1H-benzo[d]imidazol-2-il) (4-(3-(tetrahidro-2H-piran- 3-ilamino)pirazin-2- iloxi)fenil)metanona	416
21		(4-(3-(1,4-oxazepan-4-il)pirazin-2- iloxi)fenil)(1H-benzo[d]imidazol-2- il)metanona	416
22		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4- (metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2- iloxi)fenil)metanona	444
23		1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2- carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin- 4-ona	414
24		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4- (trifluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2- iloxi)fenil)metanona	468
25		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2- hidroxi)etil)piperazin-1-il)pirazin-2- iloxi)fenil)metanona	445
26		2-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2- carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin- 1-il)acetato de etilo	487

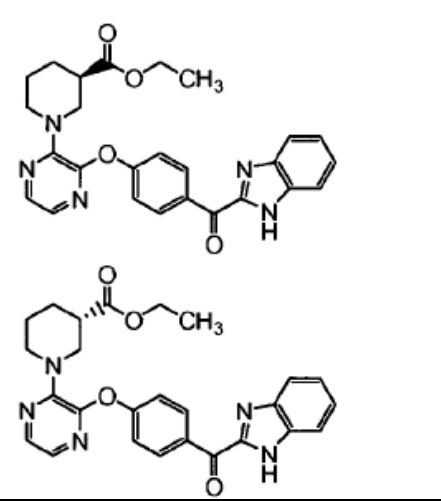
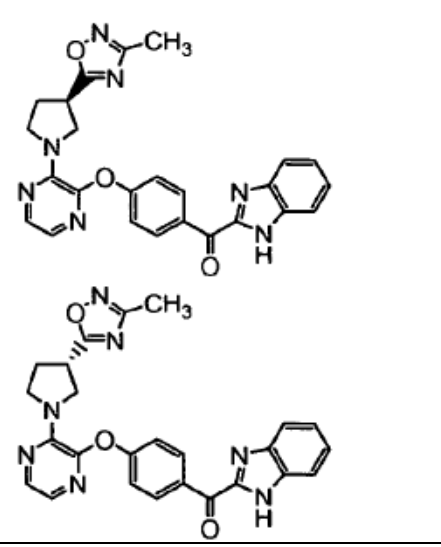
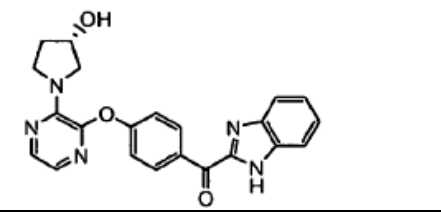
Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
27		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	438
28		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	430
29		8-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona	483
30		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	485
31		(±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	402
32		4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona	429

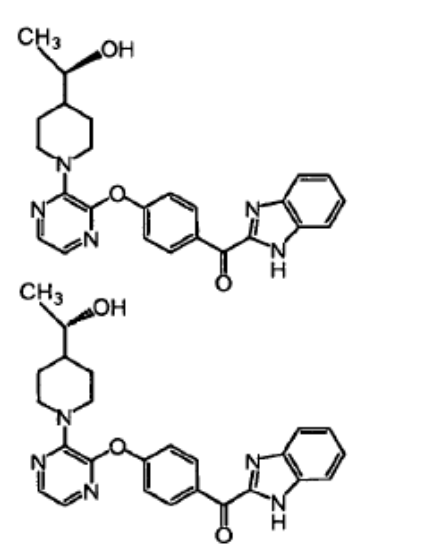
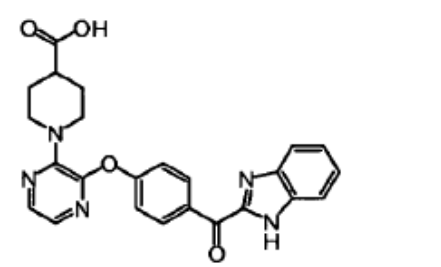
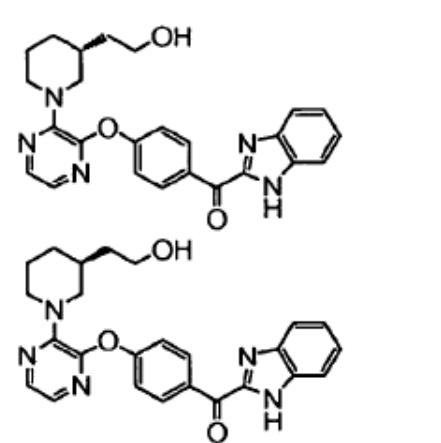
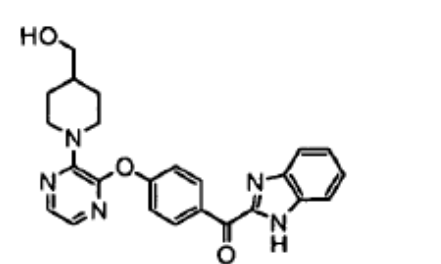
Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
33		(S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	416
34		(S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	416
35		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	453
36		(R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	416
37		(S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	430
38		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	444
39		(±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carbonitrilo	425

Quiral



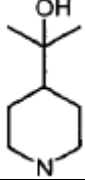
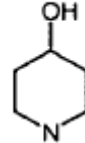
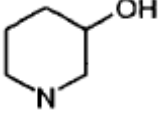
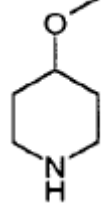


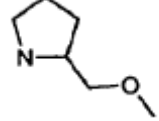
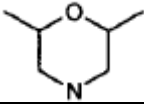
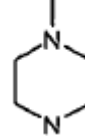
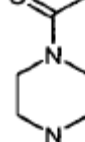
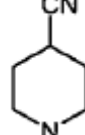
Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
			
40		<p>(±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo</p>	411
41		<p>1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo</p>	472
42		<p>(±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo</p>	444

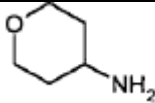
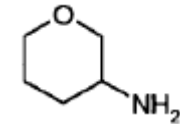
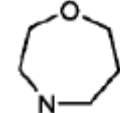
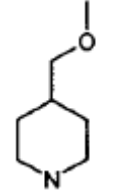
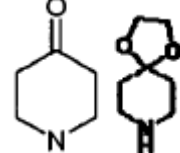
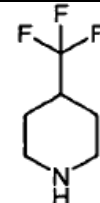
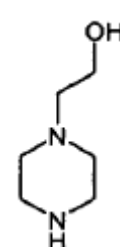
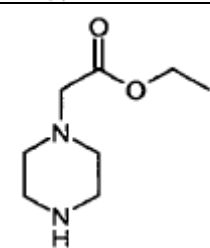
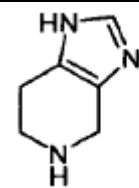
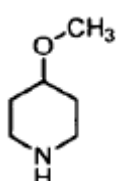
Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
43		<p>(±)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de etilo</p>	472
44		<p>(±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona</p>	468
45		<p>(S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxi)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona</p>	402

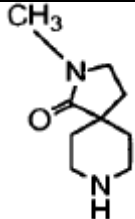
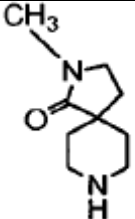
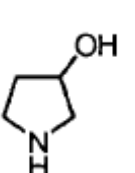
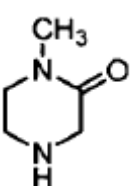
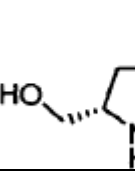
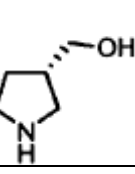
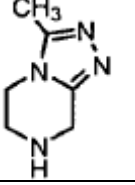
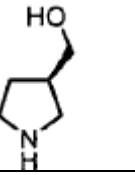
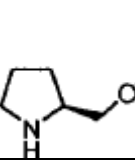
Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
46		<p>(±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(1-hidroxietyl)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona</p>	444
47		<p>ácido 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico</p>	444
48		<p>(±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona</p>	444
49		<p>(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona</p>	430

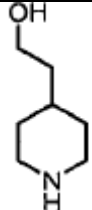
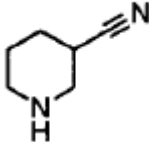
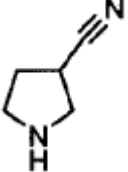
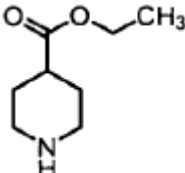
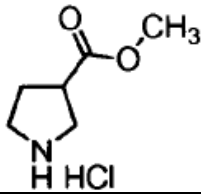
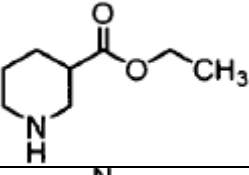
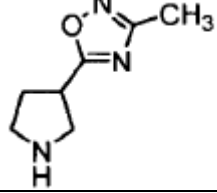
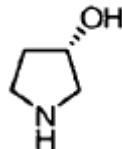
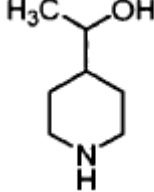
Ej. n.º	Estructura	Nombres IUPAC	EM
50		(±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	458
51		(±)-4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona	429
52		(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona	403
53		(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanona	352
54		(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona	369
55		(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona	365
56		(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiacetidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	388

TABLA (IB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 8 A 56:

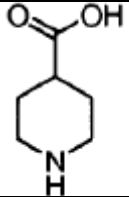
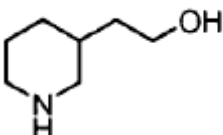
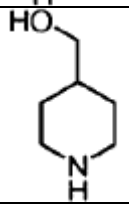
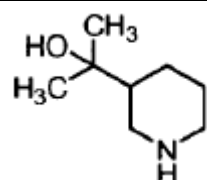
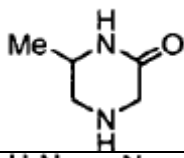
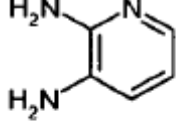
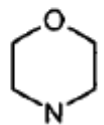
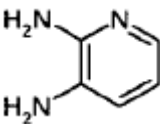
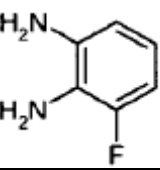
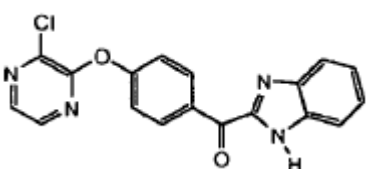
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
8	1	Igual	
9	1	Igual	
10	1	Igual	
11	1	1 eq. de TEA, 90°C, 1,5 h no sellado	
12	1	Igual	
13	1	Igual	
14	1	70°C, 5 h, no sellado	
15	1	90°C, 9 h, no sellado	
16	1	Igual	
17	1	Igual	
18	1	Igual	

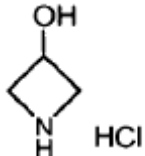
19	1	iPr <sub>2</sub> Net, 200°C, microondas	
20	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 200°C, microondas	
21	1	70°C, 5 h, no sellado	
22	1	70°C, 5 h, no sellado	
23	1	(1) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 90°C (2) TFA	
24	1	Igual	
25	1	Igual	
26	1	Igual	
27	1	Igual	
28	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	

29	1	Se añaden 3,0 equivalentes de carbonato de cesio a la reacción	
30	1	Se añaden 3,0 equivalentes de carbonato de cesio a la reacción	
31	1	Igual	
32	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
33	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
34	1	Se añaden 4,5 equivalentes de trietilamina a la reacción	
35	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
36	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
37	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	

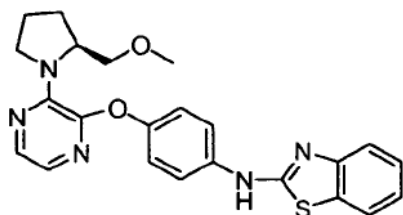
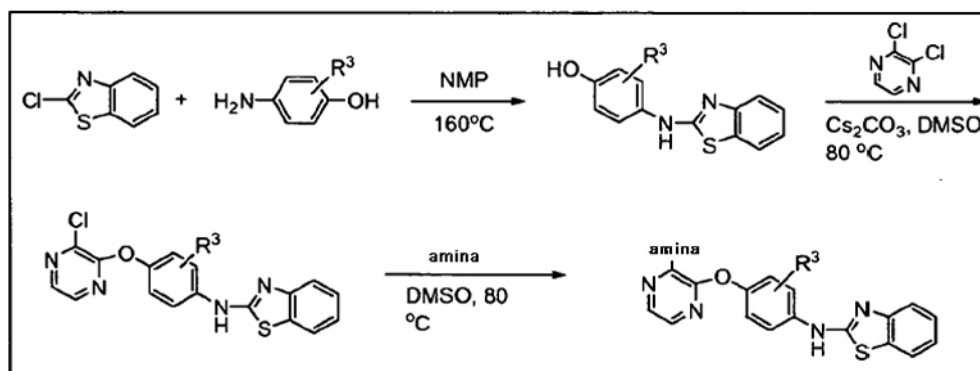
38	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
39	1	Igual	
40	1	Se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
41	1	Se añaden 3,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
42	1	Se añaden 3,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
43	1	Igual	
44	1	Igual	
45	1	Igual	
46	1	Igual	



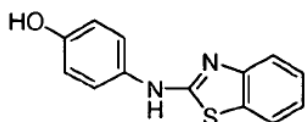
47	1	Tratamiento final: HCl	
48	1	Igual	
49	1	Igual	
50	1	Se añaden 6,0 equivalentes de trietilamina a la reacción	
51	11	Igual	
52	1	Igual	 
53	1	Igual	
54	1	Igual	
55	4	Igual	

56	1	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , NMP, 135°C	
----	---	---------------------------------------	---

## ESQUEMA 5

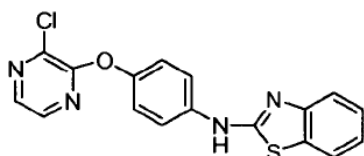


- 5 EJEMPLO 57: (S)-N-(4-(3-(2-(METOXIMETIL)PIRROLIDIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA



## ETAPA 1. 4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOL

- 10 Se calentó la disolución de 2-clorobenzotiazol (2,47 ml, 20 mmol) y 4-aminofenol (2,18 g, 20,0 mmol) en N-metilpirrolidona (16 ml) a 160°C durante 7 h. Se extinguió la mezcla de reacción con NaOH 2 N acuoso y entonces se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaOH 2 N. Se añadió a la fase acuosa combinada HCl 5 N acuoso hasta pH 6, entonces se extrajo el producto con EtOAc (2x), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. Se disolvió el producto bruto en MeOH y se trató con  $\text{SiO}_2$ . La cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de EtOAc en hexano, proporcionó 4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenol como un sólido de color tostado.
- 15

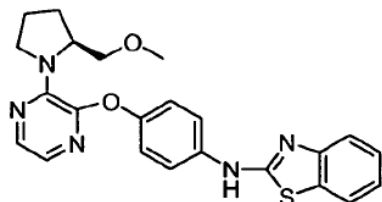


## ETAPA 2. N-(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

A una disolución de 4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenol (3,1 g, 12,8 mmol) y 2,3-dicloropirazina (2,29 g, 15,4 mmol) en DMSO (35 ml) se le añadió carbonato de cesio (5,0 g, 15,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C

durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente de del 0% al 100% EtOAc en hexanos, para proporcionar N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina como un sólido de color tostado claro.

5

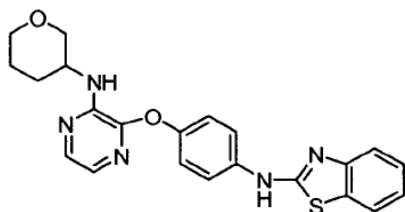


### ETAPA 3. (S)-N-(4-(3-(2-(METOXIMETIL)PIRROLIDIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

A una disolución de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina (180 mg, 0,51 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió (s)-(+)-2-(metoximetil)-pirrolidina (0,29 ml, 2,55 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se extrajo otra vez la fase acuosa con EtOAc (2x) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 40% de EtOAc en hexanos, seguido por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Fenomenex Gemini™ (10 micras, C 18, 110 Å, 150 x 30 mm), TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O como fase móvil, gradiente del 10% al 90% a lo largo de 15 min., entonces se trató con resina de Si-carbonato para proporcionar (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 434,1 (M+1). CI50 (uM) +++++.

10

15

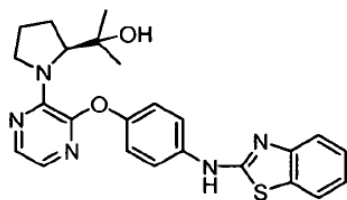


### EJEMPLO 58: N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

Se cargó un vial de microondas con N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina (0,25 g, 0,71 mmol), clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-3-amina (0,19 g, 1,4 mmol) y DIPEA (0,49 ml, 2,8 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml). Se agitó la reacción y se calentó en un reactor de microondas modelo Discover® (CEM, Matthews, NC) a 200°C durante 30 min. (200 vatios, característica Powermax™ activada), luego a la misma temperatura durante otros 15 min. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de EtOAc en hexano, para proporcionar N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 420,0 (M+1). CI50 (uM) +++++.

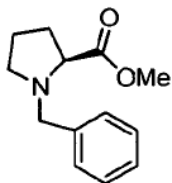
20

25



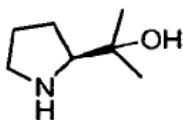
30

### EJEMPLO 59: (S)-2-(1-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-2-IL)PROPAN-2-OL



## ETAPA 1. (S)-1-BENCILPIRROLIDIN-2-CARBOXILATO DE METILO.

5 Se suspendió clorhidrato de éster metílico de 1-prolina (5,8 g, 35 mmol) en DCM (40 ml), a éste se le añadió trietilamina (12 ml, 84 mmol). Tras agitar durante 10 min, se separó el precipitado formado por filtración y se lavó con DCM (5 ml). Se añadió al filtrado bromuro de bencilo (5,0 ml, 42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 25% de EtOAc en hexano, para proporcionar (S)-1-bencilpirrolidin-2-carboxilato de metilo como un aceite incoloro. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 220,0 (M+1).



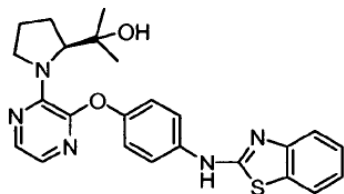
10

## ETAPA 2. (S)-2-(PIRROLIDIN-2-IL)PROPAN-2-OL.

15 Se inyectó lentamente cloruro de metilmagnesio, disolución 3,0 m en tetrahidrofurano (24 ml, 71 mmol) en una disolución de (S)-1-bencilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (3,87 g, 18 mmol) en THF seco (50 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 3,5 h. Se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Se sometió a cromatografía el residuo a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de EtOAc en hexano, para proporcionar (S)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)propan-2-ol como un aceite transparente.

20 A una disolución de (S)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)propan-2-ol (1,38 g, 6,29 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió hidróxido de paladio, pd al 20% en peso (en base seca) sobre carbono, húmedo, tipo degussa e101 ne/w (230 mg, 1,64 mmol) y ácido acético glacial (690  $\mu\text{l}$ , 12,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA bajo 1 atm de  $\text{H}_2$  durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con MeOH. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre NaOH 2 N y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se secó la fase orgánica combinada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto a través de una columna de de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente del 50% al 100% de MeOH en EtOAc, para proporcionar (S)-2-(pirrolidin-2-il)propan-2-ol como un aceite de color naranja.

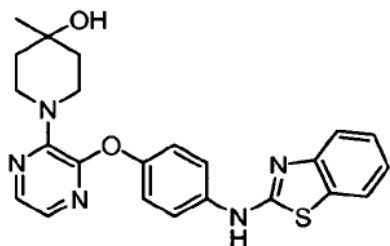
25



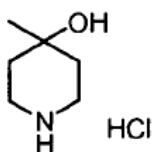
## ETAPA 3. (S)-2-(1-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-2-IL)PROPAN-2-OL.

30 A una disolución de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina (180 mg, 507  $\mu\text{mol}$ ) en DMSO (2 ml) se le añadió (S)-2-(pirrolidin-2-il)propan-2-ol (216 mg, 1674  $\mu\text{mol}$ ). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h, luego a 100°C durante 72 h.

35 Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se extrajo otra vez la fase acuosa con EtOAc (2x) y se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 40% de EtOAc en hexano para proporcionar (S)-2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)propan-2-ol como un sólido de color tostado. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 448,1 (M+1). CI50 ( $\mu\text{M}$ ) +++++.



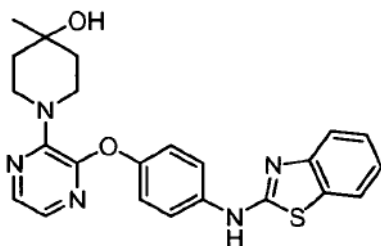
EJEMPLO 60: 1-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-4-METILPIPERIDIN-4-OL



ETAPA 1. CLORHIDRATO DE 4-METILPIPERIDIN-4-OL.

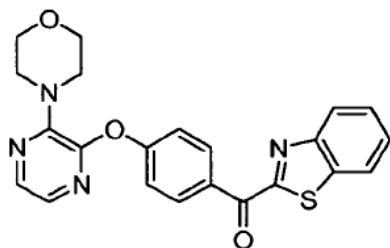
5

Se añadió ácido clorhídrico a 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,6 mmol), disolución 1,0 M en éter dietílico (4,6 ml, 4,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar un aceite de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.



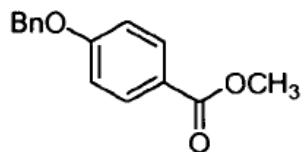
10 ETAPA 2: 1-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-4-METILPIPERIDIN-4-OL.

15 Se trituró el material bruto de la etapa anterior con éter/DCM. Se decantó el disolvente y se concentró el residuo para dar un sólido de color amarillo claro. A éste se le añadió N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]thiazol-2-amina (180 mg, 0,507 mmol), carbonato de cesio (496 mg, 1,522 mmol) y DMSO (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se extrajo otra vez la fase acuosa con EtOAc (23) y se secó la fase de EtOAc combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se disolvió el material bruto en DCM y se purificó mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 70% de EtOAc en hexano, para proporcionar 1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 434,1 (M+1). CI50 (uM) +++++.



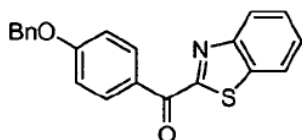
20

EJEMPLO 61: BENZO[D]TIAZOL-2-IL(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



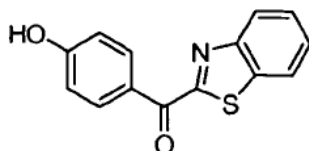
ETAPA 1. ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 4-BENCILOXI-BENZOICO.

5 En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 2 l se cargó 4-hidroxibenzoato de metilo (100 g, 0,657 moles) y 500 ml de DMF. Se añadió carbonato de potasio (180 g, 1,3 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (77 ml, 0,66 moles) a la mezcla de reacción con agitación vigorosa durante 30 min. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 8 h a TA, luego se diluyó con 500 ml de agua. Se recogió el sólido que precipitó mediante filtración y se lavó con agua. El secado en un horno de vacío durante la noche proporcionó el compuesto del título



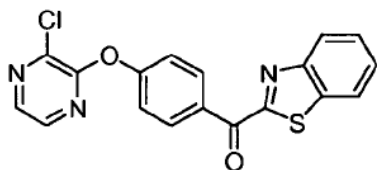
10 ETAPA 2. BENZO[D]TIAZOL-2-IL(4-(BENCILOXI)FENIL)METANONA.

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron éster metílico del ácido 4-benciloxi-benzoico (0,8 g, 3,1 mmol) y benzotiozol (312 mg, 3,1 mmol), seguido por THF seco. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta -70°C, se añadió lentamente LDA (15,2 ml 1,6 M, 18,6 mmol) durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción a -70°C durante 2 h. Se extinguió la reacción con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se extrajo otra vez la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentraron para dar benzo[d]tiazol-2-il(4-(benciloxi)fenil)metanona.



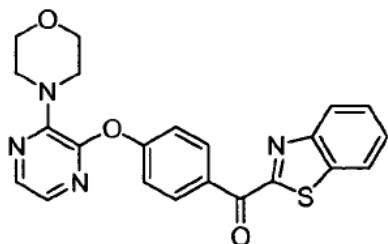
ETAPA 3. BENZO[D]TIAZOL-2-IL(4-HIDROXIFENIL)METANONA.

20 En un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó una disolución de dietileterato de trifluoruro de boro (101,2 g, 312 mmol) y sulfuro de dimetilo (112 g, 809 mmol) en dicloruro de metileno seco (300 ml). Se añadió lentamente benzo[d]tiazol-2-il(4-(benciloxi)fenil)metanona (30 g, 86,9 mmol) a la mezcla y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 72 h. Entonces se extinguió la mezcla de reacción con agua y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano y acetato de etilo para dar benzo[d]tiazol-2-il(4-hidroxifenil)metanona. [M+H] = 256.



ETAPA 4: BENZO[D]TIAZOL-2-IL(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

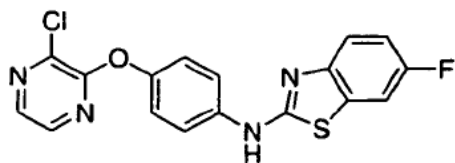
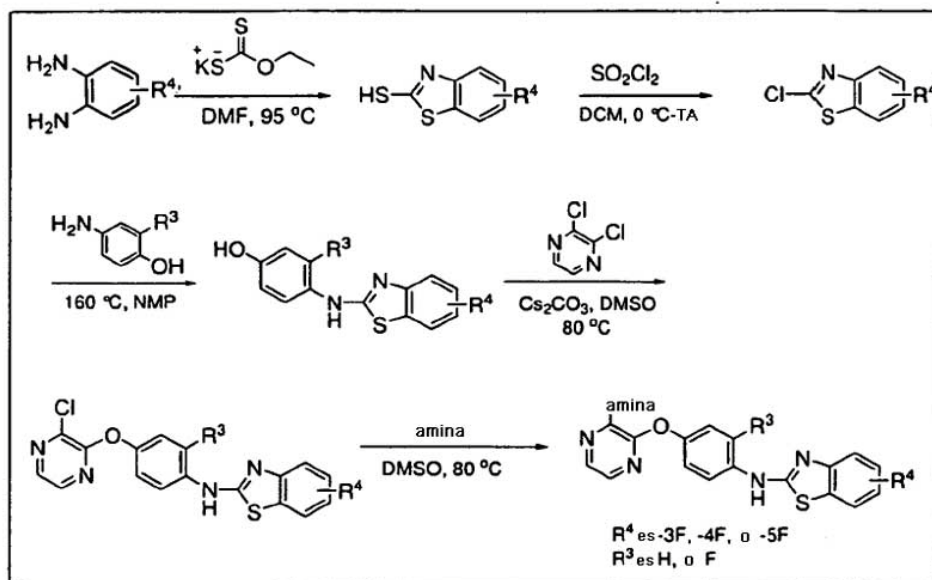
30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargaron benzo[d]tiazol-2-il(4-hidroxifenil)metanona (6,0 g, 23,5 mmol), 2,3-dicloro-pirazina (3,48 g, 23,5 mmol), DMSO (60 ml) y carbonato de cesio (15 g, 47 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua fría y se recogió el precipitado mediante filtración. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título. [M+H] = 368.



## ETAPA 5. BENZO[D]TIAZOL-2-IL(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

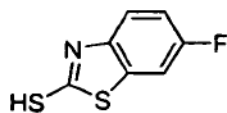
5 A una disolución de benzo[d]tiazol-2-il(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (185 mg, 0,503 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió morfolina (219  $\mu$ l, 2,52 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se recogió el precipitado formado mediante filtración, se lavó con EtOAc y agua, se secó para proporcionar benzo[d]tiazol-2-il(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 419,0. CI50 ( $\mu$ M) ++.

## ESQUEMA 6



10

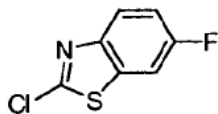
## EJEMPLO 62: N-(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-6-FLUOROBENZO[D]TIAZOL-2-AMINA



## ETAPA-1. 6-FLUOROBENZO[D]TIAZOL-2-TIOL

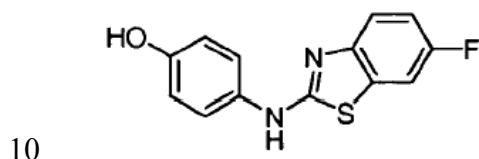
15 Se disolvieron 4-fluorobenceno-1,2-diamina (10,0 g, 0,077 mol) y carbonoditioato de O-etilo potásico (37,1 g, 0,234 mol) en DMF anhidro (150 ml) bajo nitrógeno y se calentó hasta 95°C durante 12 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se añadieron 200 ml de agua seguido por adición de HCl 5 N para obtener precipitados. Tras agitar durante 1 h, se recogieron los precipitados mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío durante 2 h. Entonces se lavó el compuesto bruto con cloroformo y se secó para dar 6-fluorobenzo[d]tiazol-2-itiol como un sólido

de color amarillo.



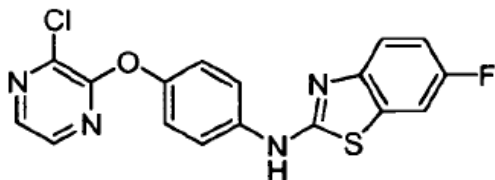
ETAPA-2. 2-CLORO-6-FLUOROBENZO[D]TIAZOL

5 Se suspendió 6-fluorobenzod[tiazol-2-tiol (14,0 g, 0,075 mol) en DCM seco (100 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. Entonces se añadió gota a gota cloruro sulfurilo (18,5 ml) y se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 1 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado y se extrajo con DCM (4 x 300 ml). Al extracto orgánico combinado se le dio lavado con salmuera (2 x 150 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna (sílice de 100-200 de malla; acetato de etilo al 3-7% en hexano) para proporcionar 2-cloro-6-fluorobenzod[tiazol como un sólido de color blanco.



ETAPA-3. 4-(6-FLUOROBENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOL

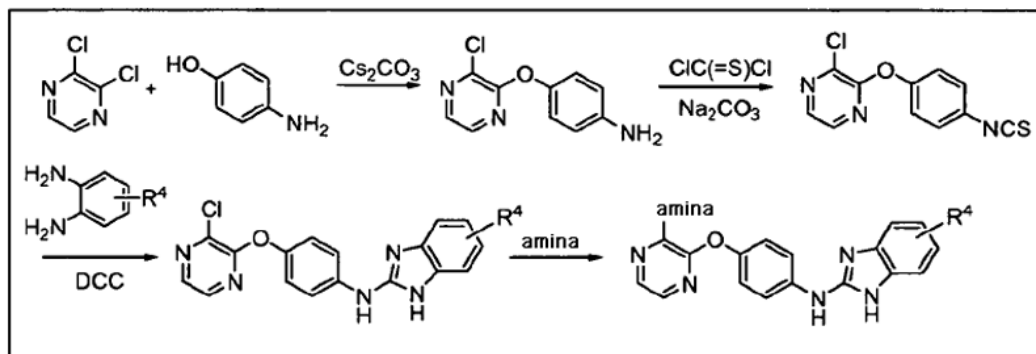
15 Se calentó 2-cloro-6-fluorobenzod[tiazol (7,0 g, 0,037 moles) y 4-aminofenol (4,0 g, 0,037 moles) en NMP (50 ml) a 160°C durante 7 h. Se extinguió la reacción con NaOH 2 N (100 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH 2 N (50 ml) y se añadió a la fase acuosa combinada HCl 5 N hasta pH 6 y entonces se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 100-200 de malla; acetato de etilo al 80% en hexanos) para proporcionar 4-(6-fluorobenzod[tiazol-2-ilamino)fenol como un sólido de color blanco.



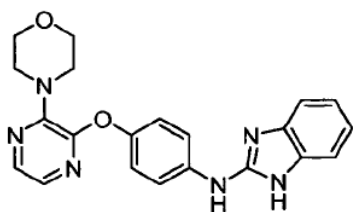
20 ETAPA-4. N-(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-6-FLUOROBENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

25 A una disolución de 4-(6-fluorobenzod[tiazol-2-ilamino)fenol (7,5 g, 0,028 mol) y 2,3-dicloropirazina (5,0 g, 0,034 mol) en DMSO (35 ml) se le añadió carbonato de cesio (11,0 g, 0,034 mol). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con agua (350 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 300 ml). Se lavó el extracto orgánico combinado con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (sílice de 100-200 de malla; acetato de etilo al 30-60% en hexano) para dar N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxy)fenil)-6-fluorobenzod[tiazol-2-amina como un sólido de color blanco. [M+H] = 372,8. Cl<sub>150</sub> (uM) +.

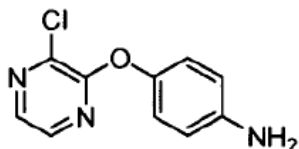
ESQUEMA 7





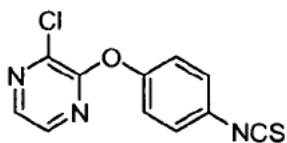


EJEMPLO 63: N-(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-AMINA



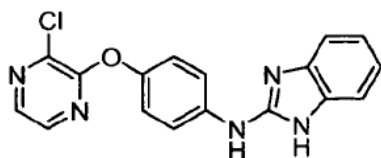
## ETAPA 1. 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)BENCENAMINA

- 5 Se combinó 2,3-dicloropirazina (470 mg, 3155  $\mu\text{mol}$ ) con 4-aminofenol (344 mg, 3155  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de cesio (1233 mg, 3786  $\mu\text{mol}$ ) en DMSO (5 ml) y se calentó hasta 70 C. Tras 3 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de separación enjuagando con acetato de etilo y agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x). Se enjuagaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar un sólido de color marrón que se siguió utilizando sin purificación.
- 10



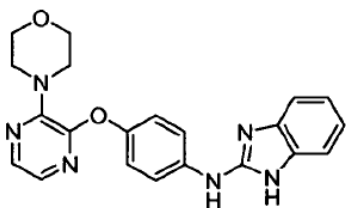
## ETAPA 2. CLORO-3-(4-ISOTIOCIANATOFENOXI)PIRAZINA

- 15 A una mezcla de 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)benzenamina (620 mg, 2797  $\mu\text{mol}$ ) carbonato de sodio (652 mg, 6154  $\mu\text{mol}$ ) en cloroformo (10 ml) se le añadió tiosgenio (236  $\mu\text{l}$ , 3077  $\mu\text{mol}$ ). La disolución se volvió turbia y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se había evaporado de modo que el residuo se llevó otra vez a cloroformo y se eliminaron los sólidos mediante filtración. Se recogió el filtrado y se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar el producto deseado como un sólido de color marrón que se usó sin purificación adicional.



## 20 ETAPA 3. N-(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-AMINA

Se calentó la mezcla de 2-cloro-3-(4-isotiocianatofenoxi)pirazina (190 mg, 721  $\mu\text{mol}$ ), benceno-1,2-diamina (93,5 mg, 865  $\mu\text{mol}$ ) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (223 mg, 1081  $\mu\text{mol}$ ) en THF (1,5 ml) a 75°C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se absorbió sobre sílice para su purificación usando un gradiente de EtOAc al 20-100%/hexanos para dar el producto deseado.

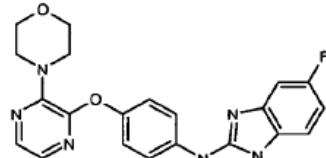
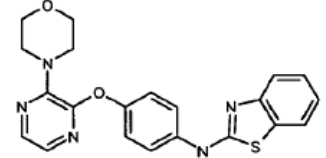
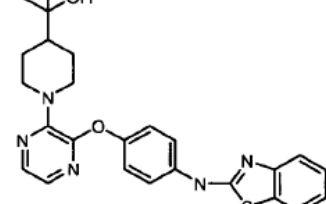
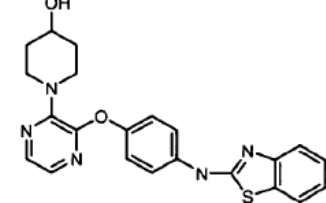
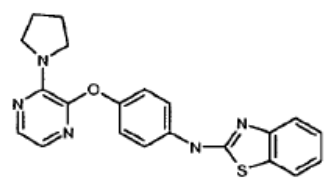
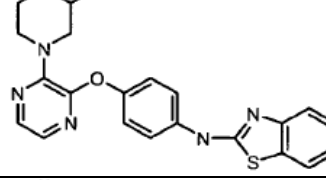
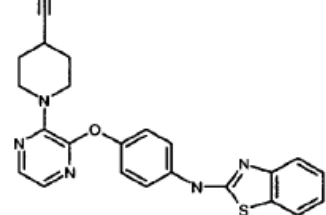


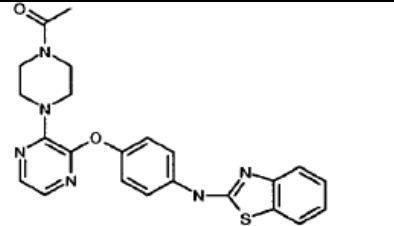
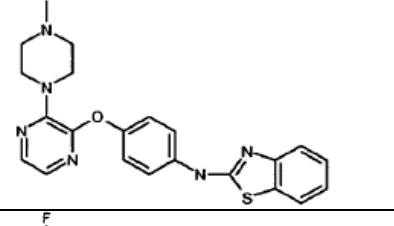
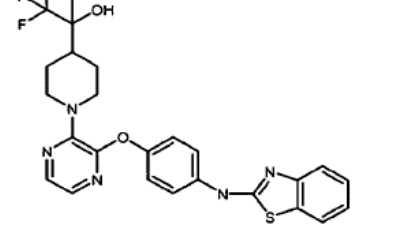
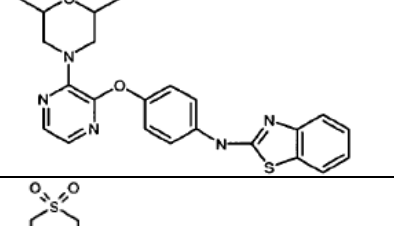
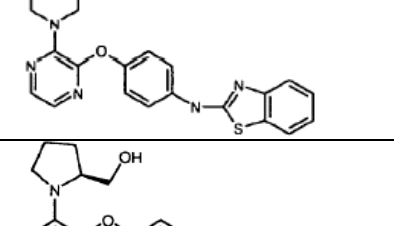
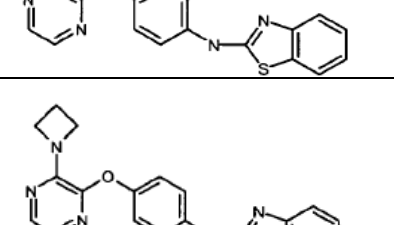
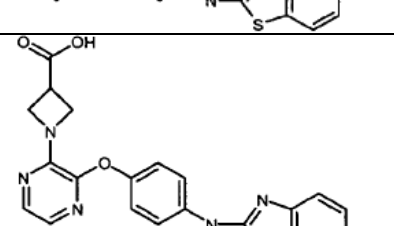
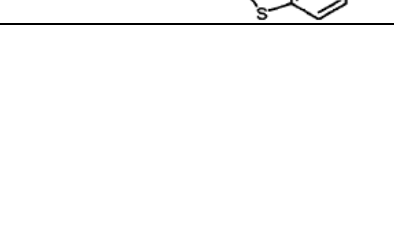
25

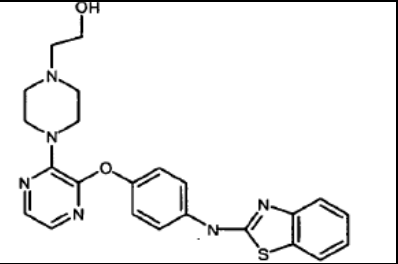
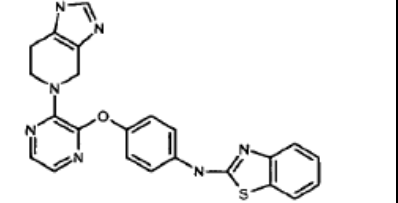
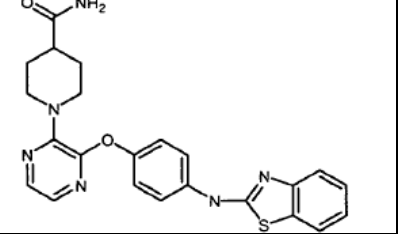
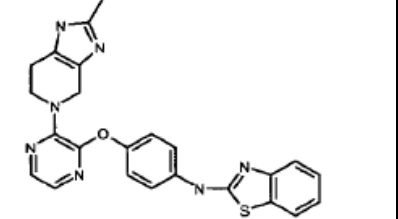
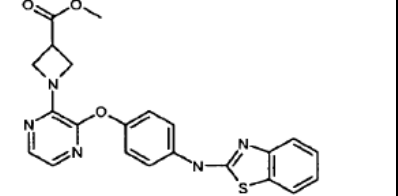
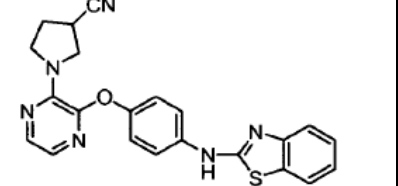
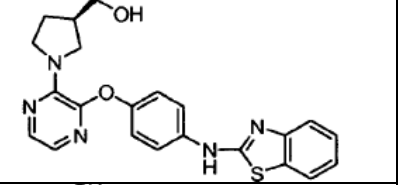
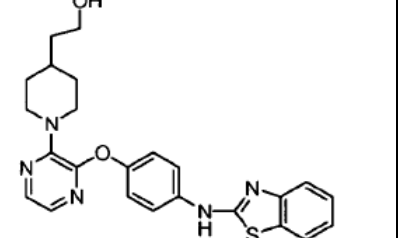
## ETAPA 4. N-(4-(3-MORFOLINOPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-AMINA

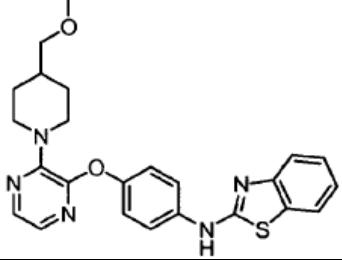
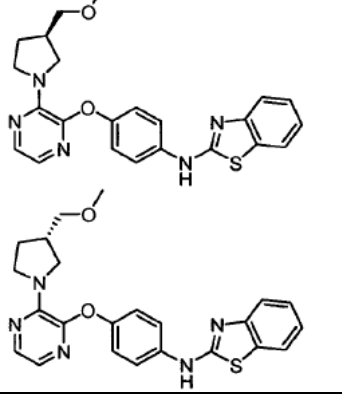
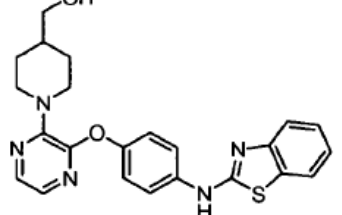
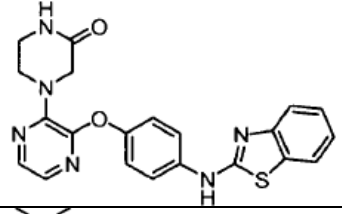
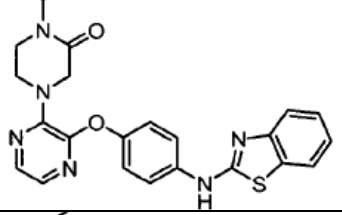
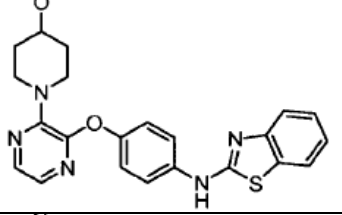
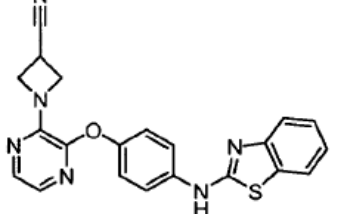
5 Se calentó N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (191 mg, 565  $\mu\text{mol}$ ) y morfolina (74  $\mu\text{l}$ , 848  $\mu\text{mol}$ ) en DMSO hasta 80°C. Tras 3 h, quedaba material de partida así que se añadió morfolina adicional (74  $\mu\text{l}$ , 848  $\mu\text{mol}$ ) y se calentó la mezcla durante la noche. Entonces se vertió disolución caliente sobre agua con hielo, lo que provocó que precipitara un sólido de color marrón. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó y secó para dar el producto deseado. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 389,1 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) +++++.

TABLA (IIA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 64 A 103:

Ej. n.º	Estructura	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	Nombres IUPAC	EM
64		++++	5-fluoro-N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	407
65		+++++	N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	406
66		+++++	2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol	462
67		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ol	420
68		++++	N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	390
69		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-ol	420
70		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo	429

71		++++	1-(4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona	447
72		++++	N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	419
73		++	2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	516
74		++++	N-(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	434
75		++	N-(4-((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-2-pirazinil)oxi)fenil)-1,3-benzotiazol-2-amina	454
76		+++++	(S)-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol	420
77		++++	N-(4-(3-(acetidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	376
78		+++++	ácido 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)acetidin-3-carboxílico	420

79		+++++	2-(4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenoxy)pirazin-2-yl)piperazin-1-yl)etanol	449
80		++++	N-(4-(3-(6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)pirazin-2-yl)fenil)benzo[d]thiazol-2-amina	442
81		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenoxy)pirazin-2-yl)piperidin-4-carboxamida	447
82		+++	N-(4-(3-(2-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]thiazol-2-amina	456
83		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenoxy)pirazin-2-yl)acetidin-3-carboxilato de metilo	434
84		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenoxy)pirazin-2-yl)pirrolidin-3-carbonitrilo	415
85		+++++	(R)-(1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenoxy)pirazin-2-yl)pirrolidin-3-il)metanol	420
86		++++	2-(1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenoxy)pirazin-2-yl)piperidin-4-il)etanol	448

87		++++	N-(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	448
88		+++++	N-(4-(3-(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	434
89		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanol	434
90		+++++	4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)piperazin-2-ona	434
91		++++	4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)-1-isopropilpiperazin-2-ona	461
92		+++++	N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	434
93		++++	1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)acetidin-3-carbonitrilo	401

94		+++++	4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona	433
95		++++	1-(1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)etanol	448
96		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	448
97		+++++	1-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-2-il)metanol	434
98		++++	N-(4-(3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxy)fenil)benzo[d]thiazol-2-amina	448
99		++++	N-(4-(3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-iloxy)fenil)benzo[d]thiazol-2-amina	462
100		+	N-(4-(3-(cloropirazin-2-iloxy)fenil)-7-fluorobenzo[d]thiazol-1-2-amina	372
101		+	N-(4-(3-(cloropirazin-2-iloxy)fenil)-6-fluorobenzo[d]thiazol-1-2-amina	372

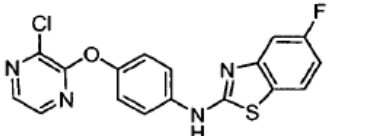
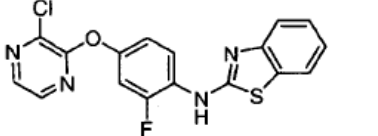
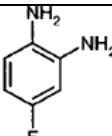
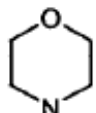
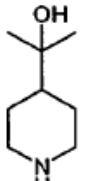
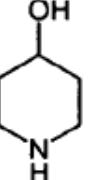
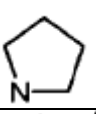
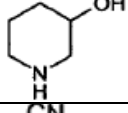
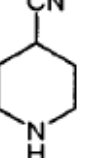
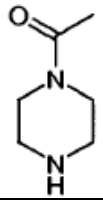
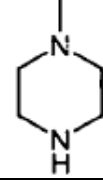
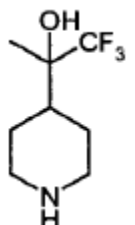
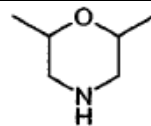
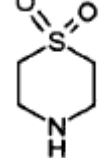
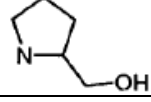
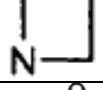
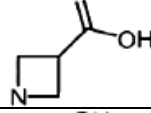
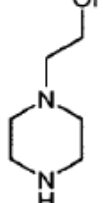
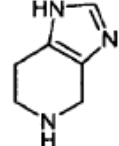
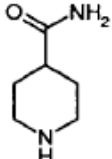
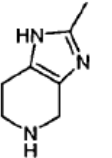
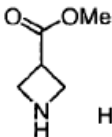
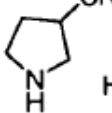
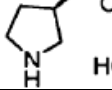
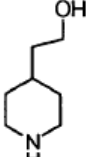
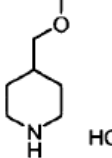
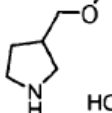
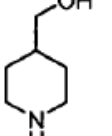
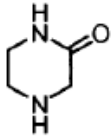
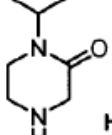
102		+	N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-1-2-amina	372
103		+	N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)-2-fluorofenil)benzo[d]tiazol-2-amina	372

TABLA (IIB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 64 A 103

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
64	7	Igual	
65	5	Igual	
66	5	Igual	
67	5	Igual	
68	5	Igual	
69	5	Igual	
70	5	Igual	

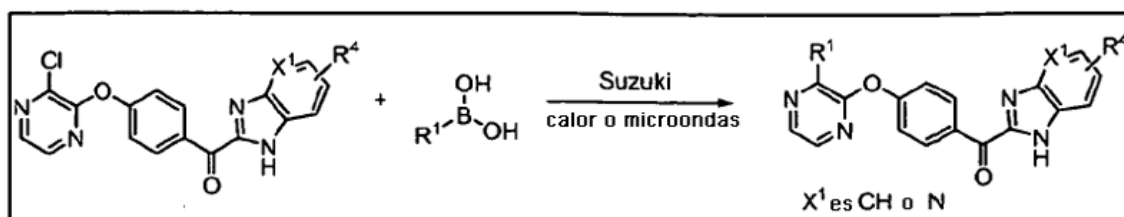
71	5	Igual	
72	5	Igual	
73	5	Igual	
74	5	Igual	
75	5	Igual	
76	5	Igual	
77	5	Igual	
78	5	Igual	
79	5	Igual	
80	5	Igual	

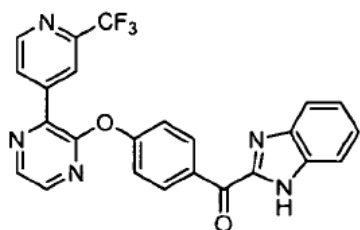


81	5	Igual	
82	5	Igual	
83	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
84	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
85	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
86	5	Igual	
87	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
88	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
89	5	Igual	
90	5	Igual	
91	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	

92	5	Igual	
93	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
94	5	Igual	
95	5	Igual	
96	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
97	5	Igual	
98	5	Igual	
99	5	Igual	
100	6	Igual	
101	6	Igual	
102	6	Igual	
103	6	Igual	

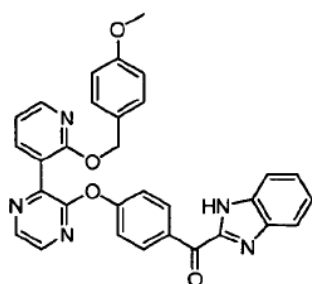
ESQUEMA 8



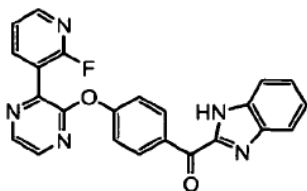


EJEMPLO 104: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(2-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

5 Se calentó una mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (300 mg, 0,855 mmol), fosfato de potasio (545 mg, 2,57 mmol), ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-ilborónico (490 mg, 2,57 mmol) y dicloruro de bis-[4-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetilbencenamina]paladio (121 mg, 0,171 mmol) en dimetoxietano hasta 80°C. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, lo que provocó que precipitara un sólido que se recogió mediante filtración y se secó para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 461,0 (M+1). CI50 (uM) +++++.

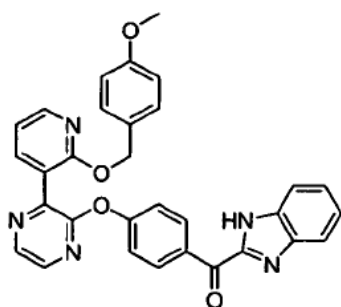


10 EJEMPLO 105: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(2-(4-METOXIBENILOXI)PIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



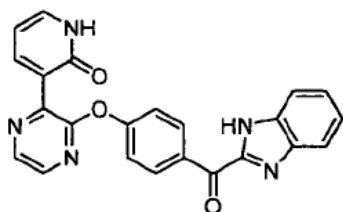
ETAPA 1. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-IL-OXI)FENIL)METANONA

15 Se cargaron tubos de 30 ml de seguridad para microondas con (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (0,500 g, 1,43 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,241 g, 1,71 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,165 g, 0,143 mmol) y una disolución 2 M de carbonato de sodio monohidratado (2,14 ml, 4,28 mmol) en 1,4-dioxano. Se sellaron los matraces y se calentaron hasta 150°C durante 45 min. en un microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (75 ml), se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y secó a vacío. Se suspendió en DCM/MeOH y se agitó. Se recogió el material insoluble mediante filtración, recrystalizó durante la noche en hexano y MeOH en ebullición, entonces se secó en horno de vacío para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona como un sólido de color amarillo. CL/EM: EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 412,1 (M+1).



ETAPA 2. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(2-(4-METOXIBENCILOXI)PIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

5 A una mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona (200 mg, 0,486 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (0,905 ml, 7,29 mmol) en tolueno en un tubo de 6 ml se le añadió disolución de terc-butóxido de potasio, 1,0 m en 2-metil-2-propanol (2,431 ml, 2,431 mmol). Se calentó la reacción hasta 80°C. Tras 7 min., se observó una mezcla de productos mediante CL/EM. Se diluyó la mezcla con DCM (30 ml), y se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (30 ml). Se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se secó a vacío. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice preempaquetada SiliaSep de 40 g, eluyente: EtOAc al 0-40% en hexano) para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(4-metoxibenciloxi)piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 532,0 (M+1).

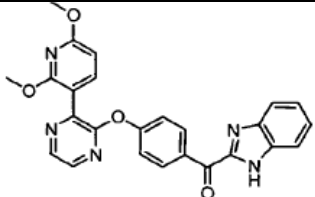
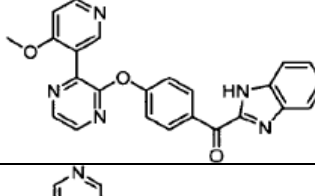
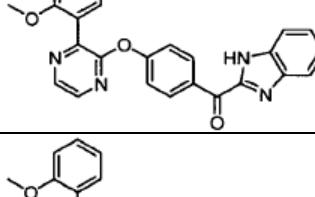
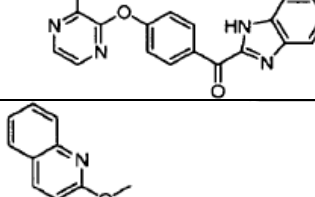
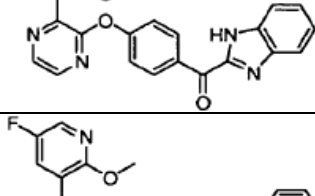
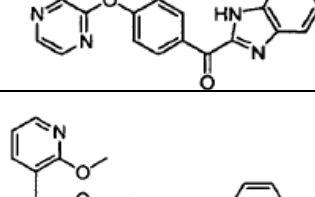
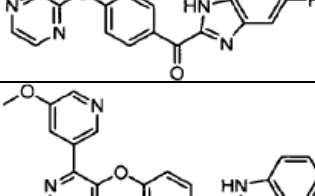
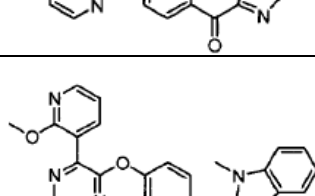
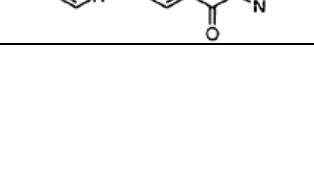


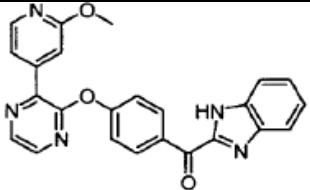
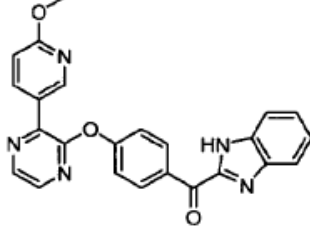
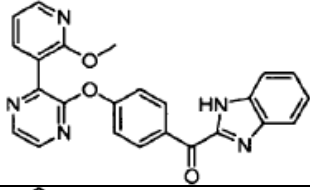
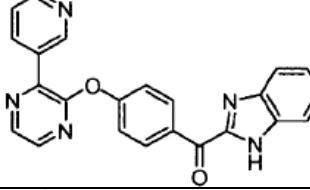
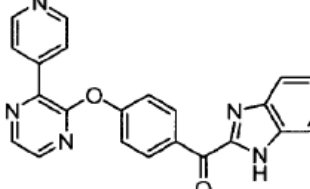
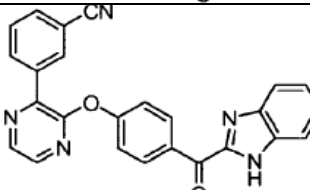
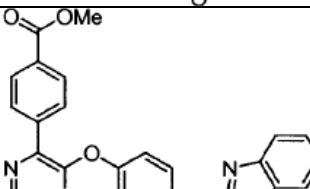
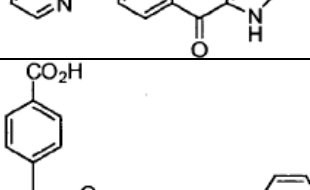
EJEMPLO 106: 3-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIRIDIN-2(1H)-ONA

15 A una suspensión de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(4-metoxibenciloxi)piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona (0,050 g, 0,094 mmol) en DCM/agua en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió DDQ (0,026 g, 0,113 mmol) y dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Se lavó fase orgánica combinada con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Se recogió el material insoluble, se lavó con etanol, se filtró y se secó a vacío para dar 3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 410,2 (M+1). Cl50 (uM) +++++.

TABLA (IIIA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 107 A 134:

Ej. n.º	Estructura	IC50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
107		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	408
108		+++++	4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo	418
109		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	408
110		++++	(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	422

111		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	454
112		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
113		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
114		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	423
115		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoksiquinolin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	474
116		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	442
117		++++	(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	442
118		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(5-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
119		+++++	(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona	438

120		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
121		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(6-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
122		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
123		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	394
124		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	394
125		+++++	3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo	418
126		+++++	4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo	451
127		+++++	ácido 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzoico	437

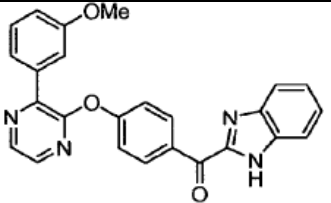
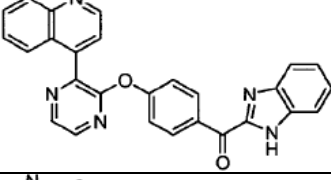
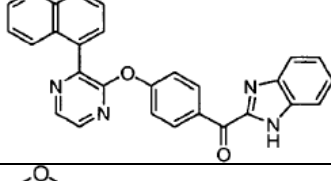
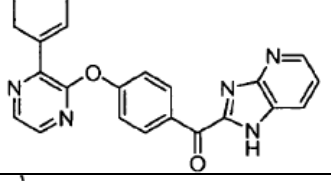
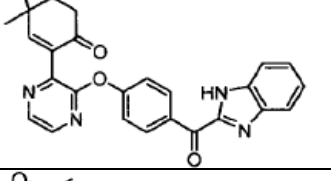
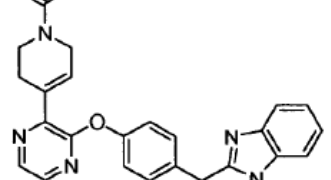
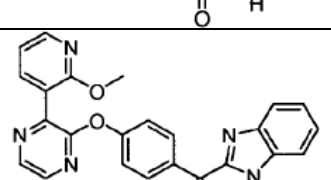
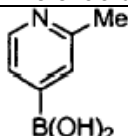
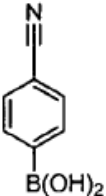
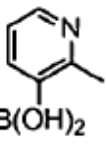
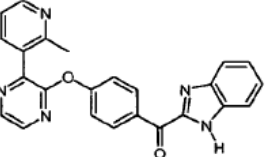
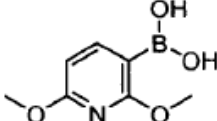
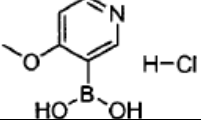
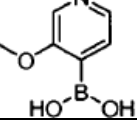
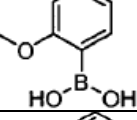
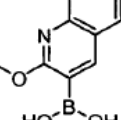
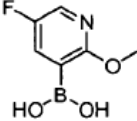
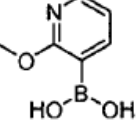
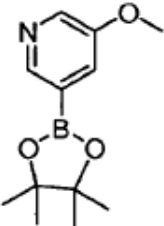
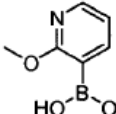
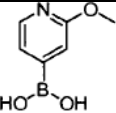
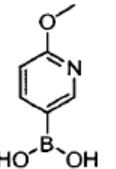
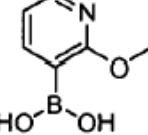
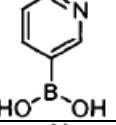
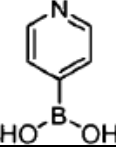
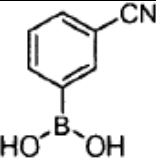
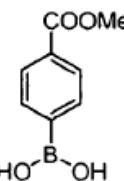
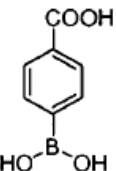
128		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	423
129		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(quinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	444
130		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	444
131		++++	(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanona	400
132		++++	2-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-4,4-dimetilciclohex-2-enona	439
133		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona	440
134		+++++	(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	470

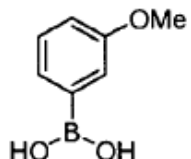
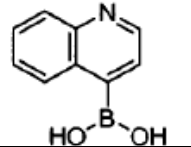
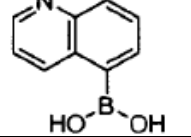
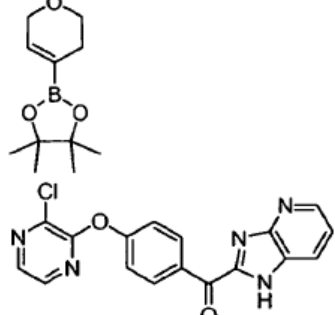
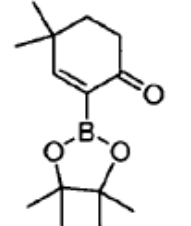
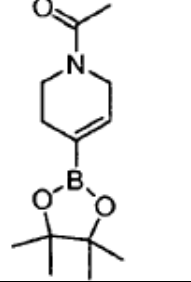
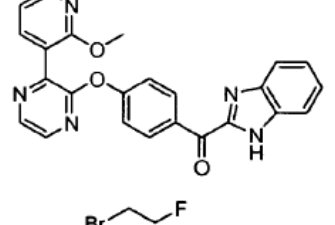
TABLA (IIIB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 107 A 134:

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
107	8	Igual	

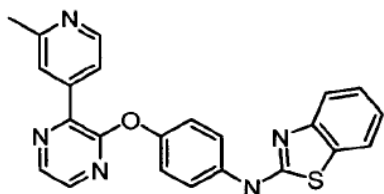
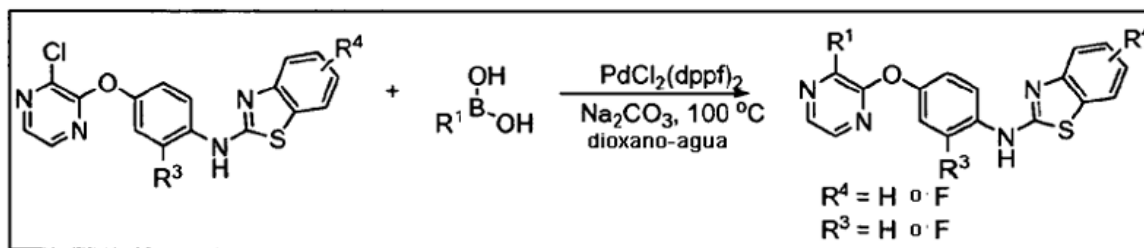
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
108	8	Igual	
109	8	Igual	
110	4	Igual	
111	8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 140°C, microondas	
112	8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , $\text{K}_2\text{CO}_3$ 140°C, microondas	
113	8	T: 130°C	
114	8	$\text{K}_3\text{PO}_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	
115	8	$\text{K}_3\text{PO}_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	
116	8	$\text{K}_3\text{PO}_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	
117	8	$\text{K}_3\text{PO}_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	 Cetobencimidazol diferente



Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
118	8	$K_3PO_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	
119	8	$K_3PO_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	 Cetobencimidazol diferente
120	8	$K_3PO_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	
121	8	$K_3PO_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	
122	8	$K_3PO_4$ , A-Phos, 150°C, microondas	
123	8	$PdC_2(tBu_2PhP)_2$ , KOAc, 100°C	
124	8	$PdC_2(tBu_2PhP)_2$ , KOAc, 100°C	
125	8	$PdC_2(tBu_2PhP)_2$ , KOAc, 100°C	
126	8	$PdC_2(tBu_2PhP)_2$ , KOAc, 100°C	
127	8	LiOH, THF/H <sub>2</sub> O	

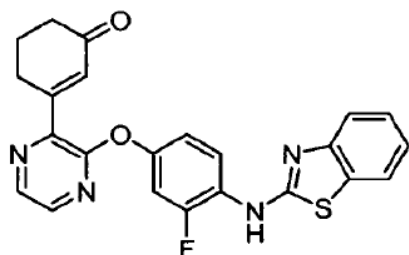
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
128	8	$\text{PdC}_2(\text{}^t\text{Bu}_2\text{PhP})_2$ , KOAc, 100°C	
129	8	$\text{PdC}_2(\text{}^t\text{Bu}_2\text{PhP})_2$ , KOAc, 100°C	
130	8	$\text{PdC}_2(\text{}^t\text{Bu}_2\text{PhP})_2$ , KOAc, 100°C	
131	8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , $\text{Na}_2\text{CO}_3$	
132	8	$\text{PdC}_2(\text{}^t\text{Bu}_3\text{P})_2$ , $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 150°C, microondas	
133	8	$\text{PdC}_2(\text{}^t\text{Bu}_2\text{PhP})_2$ , KOAc, 100°C	
134	4	Igual	

ESQUEMA 9



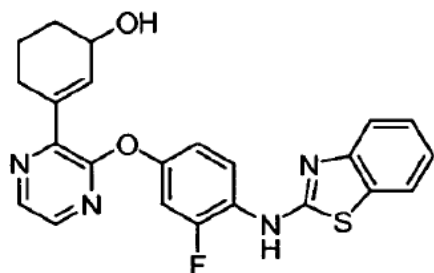
## EJEMPLO 135: N-(4-(3-(2-METILPIRIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA.

- 5 Se rocó con argón durante 5 min. una suspensión de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina (180 mg, 0,507 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (278 mg, 2,03 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41,4 mg, 0,051 mmol) y carbonato de sodio (323 mg, 3,04 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (2 ml), entonces se calentó hasta 100°C durante 2 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NaOH 1 M. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. Se absorbió el material bruto sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice
- 10 preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 70% de EtOAc en hexano, para proporcionar N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 412,0 (M+1). CI50 (uM) +++++.



## EJEMPLO 136: 3-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)-3-FLUOROFENOXI)PIRAZIN-2-IL)CICLOHEX-2-ENONA

- 15 Se calentó una mezcla de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)-2-fluorofenil)benzo[d]tiazol-2-amina (2098 mg, 5,63 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona (1000 mg, 4,50 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(ii) (316 mg, 0,450 mmol) y carbonato de sodio (1432 mg, 13,51 mmol) en DME/H<sub>2</sub>O/EtOH (7:3:2, 36 ml) hasta 140°C durante 3 h. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración a presión reducida produjo 3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)ciclohex-2-enona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 433,0(M+1). CI50 (uM) +++++.
- 20

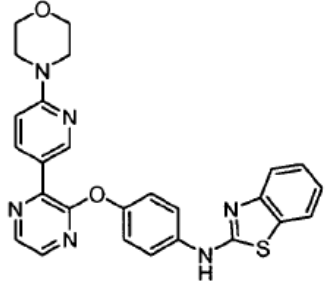
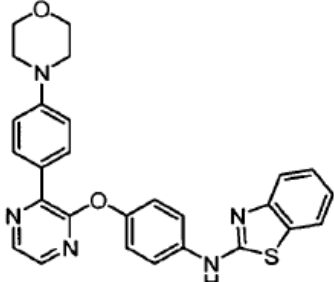
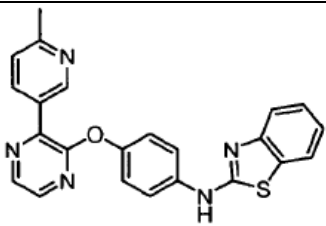
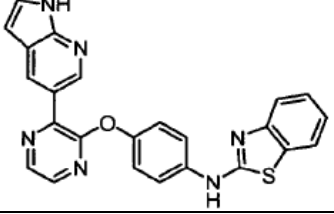
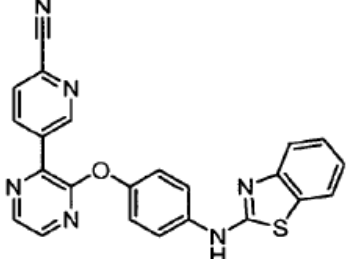


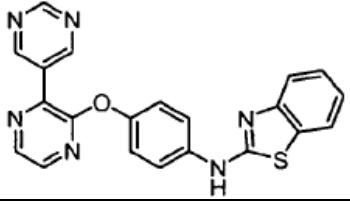
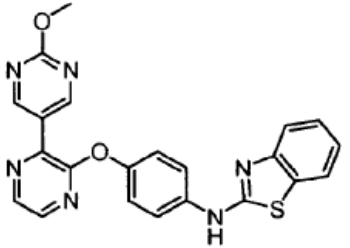
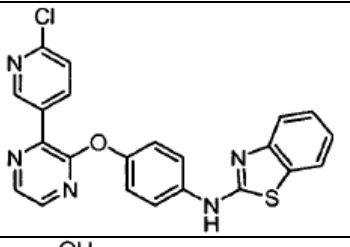
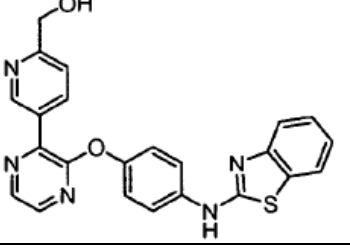
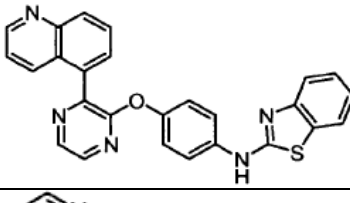
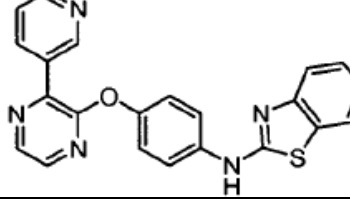
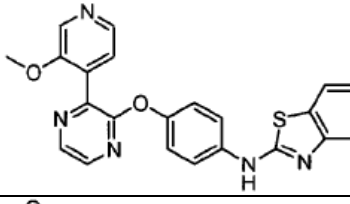
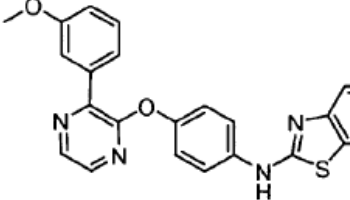
## EJEMPLO 137: (RAC)-3-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)-3-FLUOROFENOXI)PIRAZIN-2-IL)CICLOHEX-2-ENOL

5

Se añadió tetrahidrobórato de sodio (157 mg, 4,16 mmol) a una suspensión de 3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)ciclohex-2-enona (600 mg, 1,387 mmol) en MeOH (20 ml) a TA. Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, y entonces se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) junto con agua destilada (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 100 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 30% al 60% de EtOAc en hexanos) proporcionaron (rac)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)ciclohex-2-enol como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 435,0 (M+1). CI50 (uM) +++++.

TABLA (IVA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 138 A 159

Ej. n.º	Estructura	CI50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
138		+++	N-(4-(3-(6-morfolinopiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	483
139		+++	N-(4-(3-(4-morfolinifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	482
140		+++++	N-(4-(3-(6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	412
141		++++	N-(4-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	437
142		+++++	5-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)picolinonitrilo	423

Ej. n.º	Estructura	CI50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
143		+++++	N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	399
144		+++++	N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	429
145		+++++	N-(4-(3-(6-cloropiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	432
146		++++	(5-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)metanol	428
147		++++	N-(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	448
148		+++++	N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	398
149		+++++	N-(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	428
150		++++	N-(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	427

Ej. n.º	Estructura	CI50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
151		++++	7-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	446
152		+++++	N-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	428
153		++++	6-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	446
154		++++	5-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	446
155		+++++	N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	428
156		++++	N-(4-(3-(5-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	428
157		++++	N-(2-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	446
158		++++	N-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	434

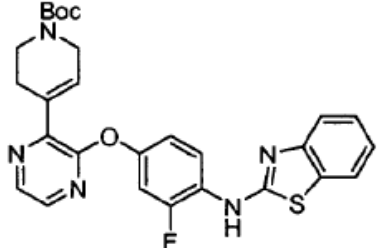
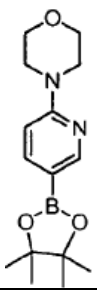
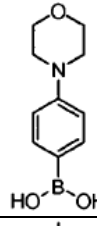
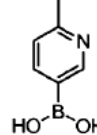
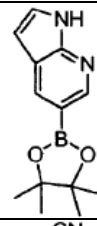
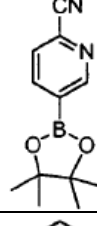
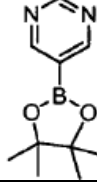
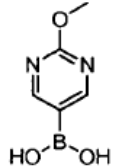
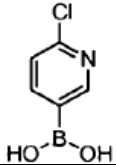
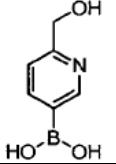
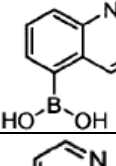
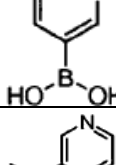
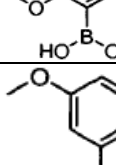
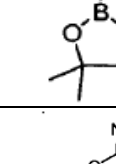
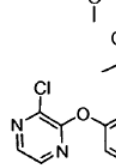
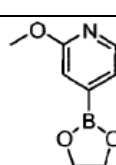
Ej. n.º	Estructura	CI50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
159		+++++	4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo	520

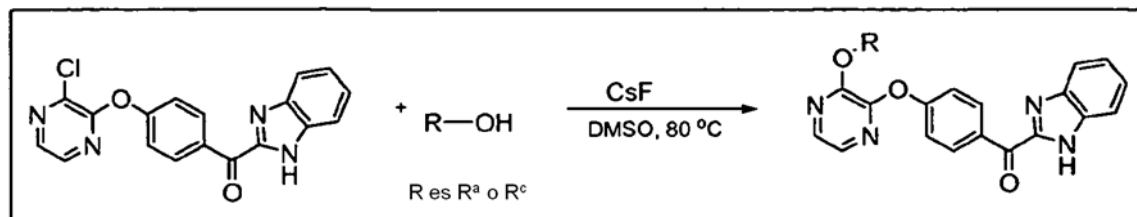
TABLA (IVB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPOS 138 A 159

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
138	9	Igual	
139	9	Igual	
140	9	Igual	
141	9	Igual	
142	9	Igual	
143	9	Igual	

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
144	9	Igual	
145	9	Igual	
146	9	Igual	
147	9	Igual	
148	9	Igual	
149	9	KOAc, A-Phos, 130°C	
150	9	Igual	
151	9	Igual	
152	9	Igual	



Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
153	9	Igual	
154	9	Igual	
155	9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , A-Phos, 150°C, microondas	
156	9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , A-Phos, 150°C, microondas	
157	9	(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> , 120°C, microondas	
158	9	(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> , 100°C, microondas	
159	9	(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> , 140°C, microondas	

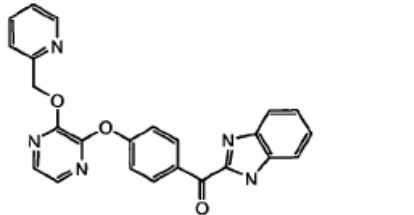
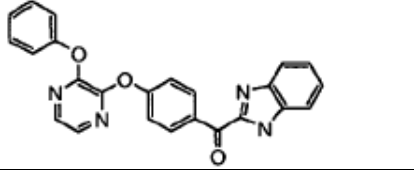
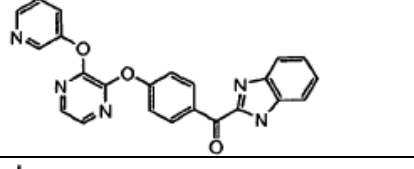
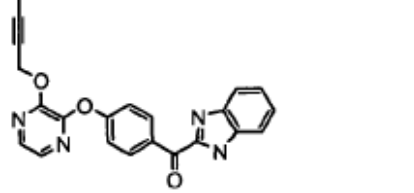
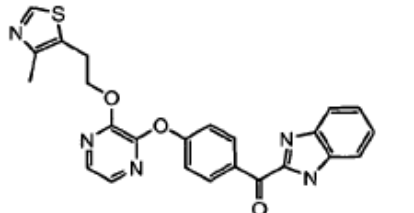
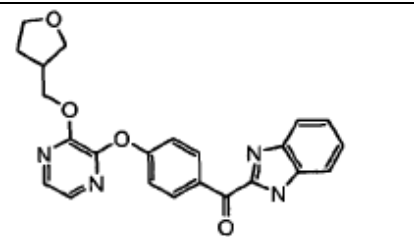
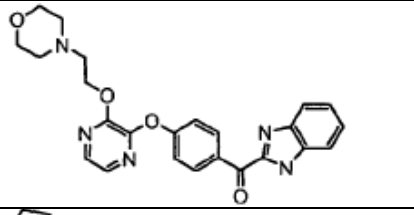
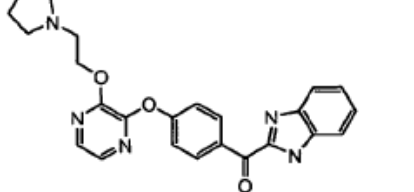


## PROCEDIMIENTO GENERAL:

5 En un vial de 8 ml, se añadió alcohol (4 eq., 2 mmol), CsF (304 mg, 4 eq., 2 mmol) y una disolución de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (175 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) en 6 ml de DMSO anhidro. Se tapó el vial y se calentó a 80°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró para eliminar el material insoluble. Se purificaron los compuestos mediante HPLC.

TABLA (VA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 160 A 180

Ej. n.º	Estructura	Cl50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
160		+	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-metoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona	347
161		+	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-isopropoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona	375
162		+	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-isobutoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona	389
163		++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	387
164		++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	415
165		++	(1 H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	391

Ej. n.º	Estructura	CI50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
166		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-2-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
167		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-fenoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona	409
168		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-iloxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	410
169		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(but-2-iniloxy)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	385
170		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	458
171		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	417
172		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-morfolinoetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	446
173		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	430

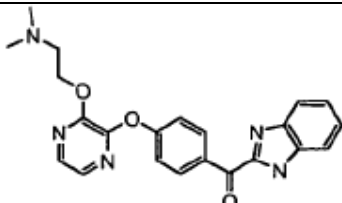
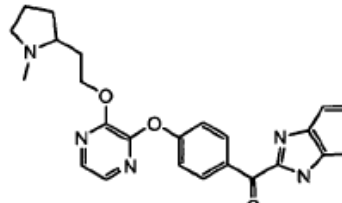
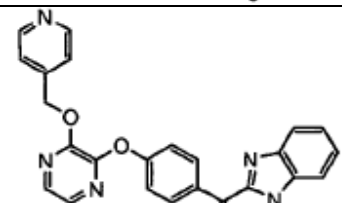
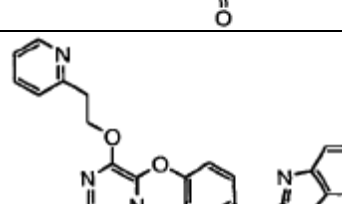
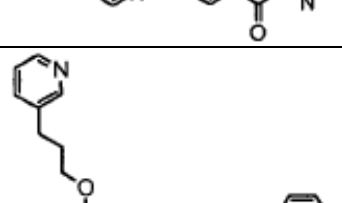
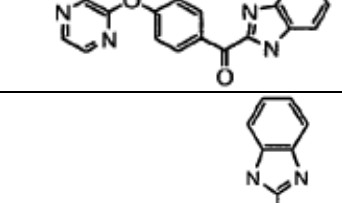
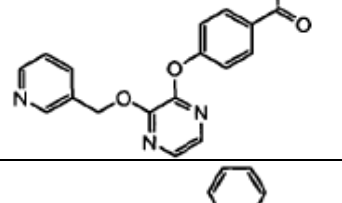


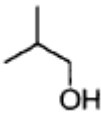
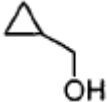
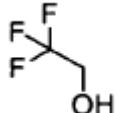

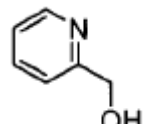
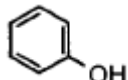
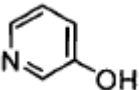

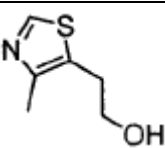
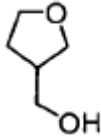
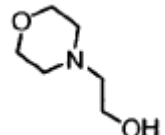
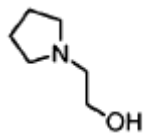
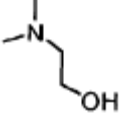
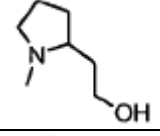
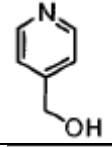
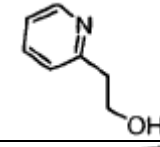
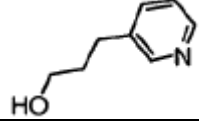
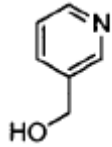
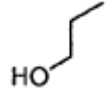
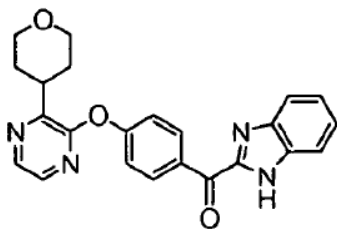
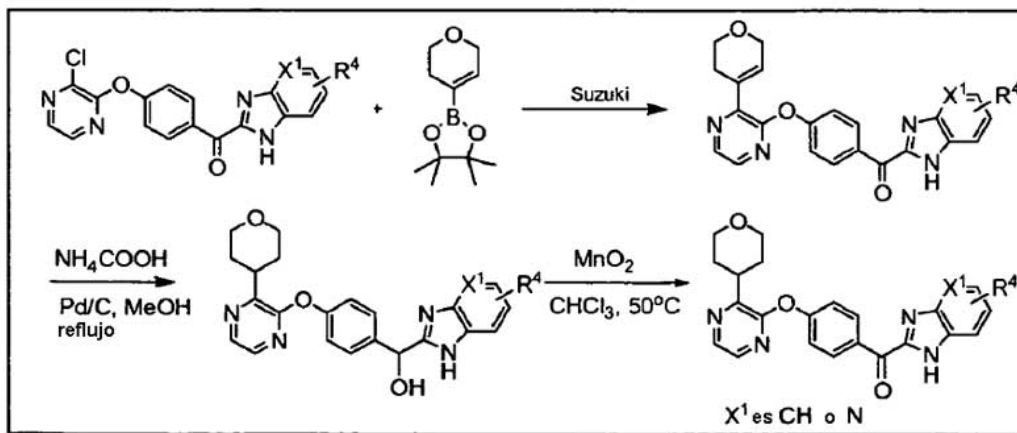
Ej. n.º	Estructura	CI50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
174		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	404
175		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	444
176		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-4-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
177		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(piridin-2-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	438
178		++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(piridin-3-il)propoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	452
179		+++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	424
180		+	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-propoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	375

TABLA (VB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 160 A 180

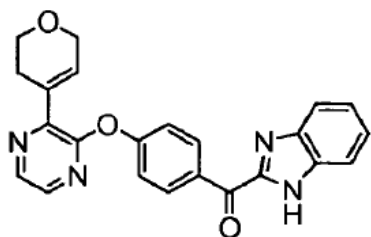
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
160	10	Igual	
161	10	Igual	
162	10	Igual	
163	10	Igual	
164	10	Igual	
165	10	Igual	
166	10	Igual	
167	10	Igual	
168	10	Igual	
169	10	Igual	
170	10	Igual	
171	10	Igual	
172	10	Igual	
173	10	Igual	
174	10	Igual	

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
175	10	Igual	
176	10	Igual	
177	10	Igual	
178	10	Igual	
179	10	Igual	
180	10	Igual	

ESQUEMA 11

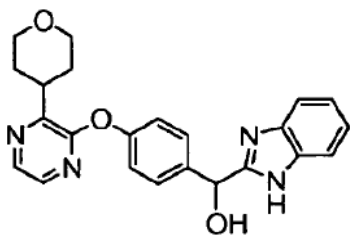


5 EJEMPLO 181. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



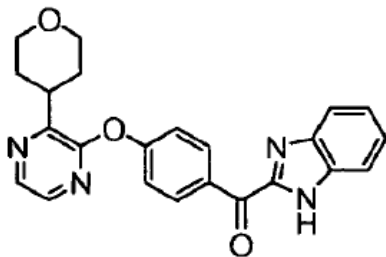
## ETAPA 1. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

Se cargó un tubo a presión transparente de 150 ml con (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (1,00 g, 2,85 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,396 g, 11,40 mmol), dicloruro de bis-[4-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetilbencenamina]paladio (0,101 g, 0,143 mmol), acetato de potasio (0,616 g, 6,27 mmol), dioxano (9 ml) y agua (1,000 ml). Se purgó el matraz de reacción con nitrógeno y se tapó. Se calentó la reacción hasta 100°C durante 16 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta TA y se repartió con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase orgánica (2x) con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego con agua y luego con salmuera. Entonces se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y luego se filtró. Se redujo el disolvente volátil hasta un volumen más pequeño y se separó por filtración el sólido que precipitó. Se suspendió la torta obtenida en MeOH caliente, se filtró y se secó para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona como un sólido de color amarillo. [M+1] 398,9



## ETAPA 2. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANOL

Se cargó un recipiente de pared gruesa de 1 l equipado con una barra agitadora magnética con (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona (1,00 g, 2,26 mmol), formiato de amonio (3,16 g, 50 mmol), THF (125 ml) y MeOH (125 ml). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 min. Se mantuvo la mezcla bajo nitrógeno se trató con Pd/C (0,267 g, 0,251 mmol). Se tapó el recipiente y se agitó la reacción a 75°C. Tras 5 horas, se enfrió la reacción hasta TA. Se analizó una alícuota mediante CL-EM y mostró que la reacción era incompleta. Se filtró la reacción a través de Celite y se transfirió de nuevo el filtrado al recipiente de reacción. Se añadieron 4,15 g adicionales de formiato de amonio y 0,350 de Pd al 10%/C a la reacción bajo nitrógeno. Se tapó de nuevo el recipiente y se calentó hasta 75°C durante la noche. Se enfrió la reacción y se filtró a través de un lecho de Celite. Se redujo el filtrado a vacío. Se repartió el residuo obtenido con DCM y agua. Se lavó la fase orgánica (2x) con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego con agua y luego con salmuera. Entonces se secó la fase orgánica con sulfato de sodio reducido. Se eliminaron los disolventes volátiles a vacío. Se trituró el residuo obtenido con MeOH caliente, se filtró y se secó en un horno de vacío para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanol como un sólido de color blanco. [M+1] 402,9.



## ETAPA 3. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

Se trató una mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanol (0,50 g, 1,24 mmol) en cloroformo (7,5 ml) y acetona (4,00 ml) bajo nitrógeno con dióxido de manganeso (0,504 g, 6,21 mmol) en una porción. Se calentó la reacción hasta 50°C. Tras 40 minutos, se filtró la reacción a través de un

lecho de Celite™. Se lavó el filtrado (2x) con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua y luego con salmuera. Entonces se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente del 30 al 80% de acetato de etilo en hexanos. Se redujeron las fracciones puras a vacío y se suspendió el sólido obtenido en EtOAc:éter 1:1, se filtró y se secó a vacío para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 400,9 (M+1). CI50 (uM) +++++.

TABLA (VIA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLAN LOS EJEMPLOS 182 A 185

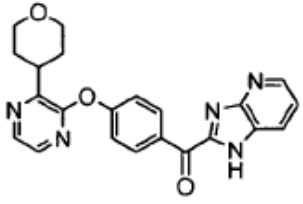
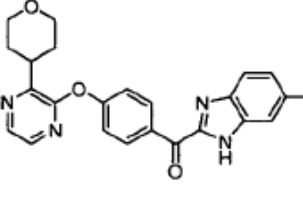
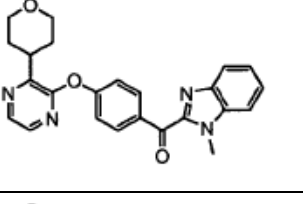
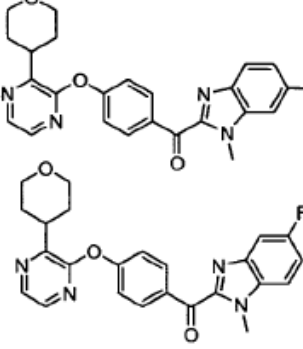
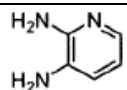
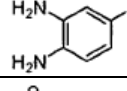
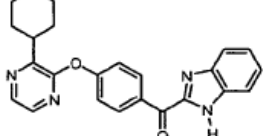
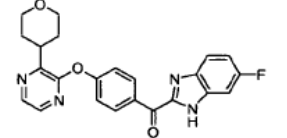
Ej. n.º	Estructura	CI50 (uM)	Nombres IUPAC	EM
182		+++++	(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	401,9
183		+++++	(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	419
184		+++++	(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	415
185		+++++	(6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona y (5-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	433

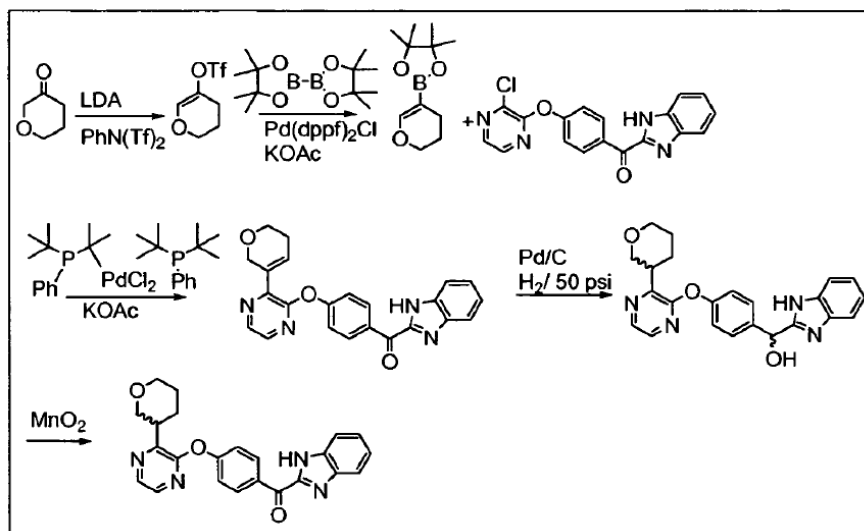
TABLA (VIB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 182 A 185:

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
182	11	Igual	
183	11	Igual	
184	4	Igual	



Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
185	4	Igual	

## ESQUEMA 12



EJEMPLO 186:  
PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA

1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)-2-

5 ETAPA 1: TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 3,4-DIHIDRO-2H-PIRAN-5-ILO.

Se llevó diisopropilamina (1,7 ml, 12,0 mmol) a 30 ml de THF y se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió N-butil-litio (4,8 ml, 2,5 M en hexanos) a la mezcla. Tras 5 minutos, se añadió lentamente dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (1,0 g, 10,0 mmol) en 8 ml de THF. Tras 10 minutos, se añadió lentamente N-feniltriflimida (3,9 g, 11 mmol) en 8 ml de THF. Tras 15 minutos, se calentó la mezcla hasta TA. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas y se extinguió con 30 ml de  $\text{NaHCO}_3$  ac. Entonces se extrajo la mezcla dos veces con 35 ml de éter y se lavaron los extractos orgánicos combinados con 25 ml de salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 2,5% al 20% de EtOAc/hexanos) proporcionaron trifluorometanosulfonato de 3,4-dihidro-2H-piran-5-ilo.

15 ETAPA 2: 5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-3,4-DIHIDRO-2H-PIRANO.

Se llevaron trifluorometanosulfonato de 3,4-dihidro-2H-piran-5-ilo (0,66 g, 2,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,79 g, 3,1 mmol), acetato de potasio (0,84 g, 8,5 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii)-diclorometano (0,070 g, 0,085 mmol) a 10 ml de dioxano en un tubo sellable. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se selló el tubo. Entonces se calentó el tubo hasta  $80^{\circ}\text{C}$ . Tras 12 horas, se enfrió la mezcla hasta TA. Se diluyó la mezcla con 40 ml de EtOAc y se lavó con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, entonces se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 1% al 10% de EtOAc/hexanos) proporcionaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirano.

20 ETAPA 3: 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)-2-PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA.

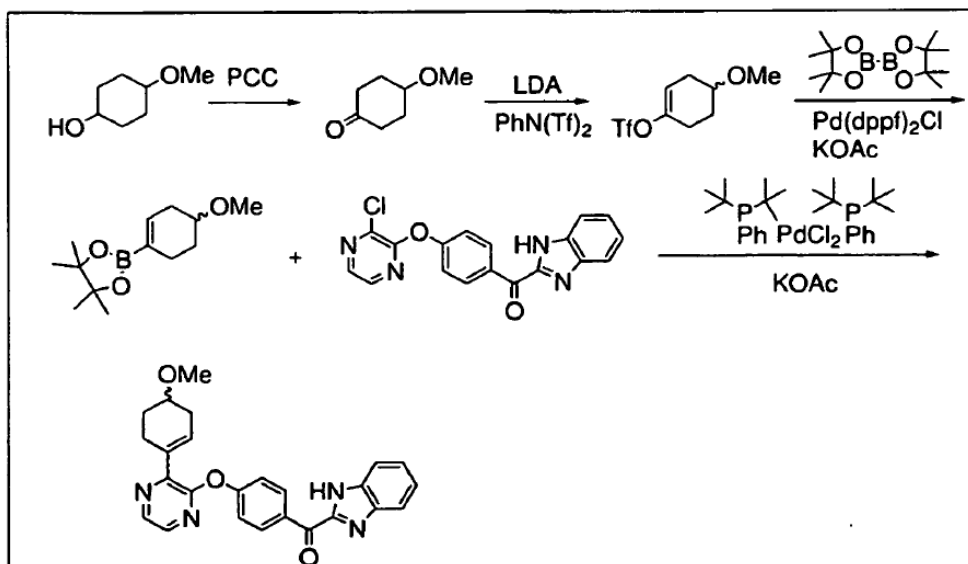
Se llevaron 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-cloro-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona (0,46 g, 1,3 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirano (0,39 g, 1,9 mmol), acetato de potasio (0,99 g, 10,0 mmol) y bis[di-terc-butil(fenil)fosfano]dicloropaladio (0,062 g, 0,099 mmol) a 16 ml de MeCN:agua 3:1. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó la reacción hasta  $100^{\circ}\text{C}$ . Tras 48 horas, se diluyó la mezcla con 20 ml de agua y se extrajo tres veces con 20 ml de cloroformo/isopropanol 9:1. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ . La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 2% de MeOH/diclorometano) proporcionaron 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona.

ETAPAS 4 Y 5:  
PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA

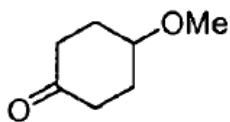
1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)-2-

- 5 Se suspendió 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona (0,20 g, 0,50 mmol) en 15 ml de EtOAc en un tubo a presión. Se añadió paladio sobre carbono, al 10% (0,20 g). Se hidrogenó la mezcla a 50 psi. Tras 24 horas, se filtró la mezcla a través de Celite y se eluyó con 50 ml de cloroformo:isopropanol 9:1. Se llevó el producto a 10 ml de diclorometano. Se añadió dióxido de manganeso (0,58 g, 6,7 mmol). Tras 1 h, se filtró la mezcla a través Celite y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 2% de MeOH/diclorometano) proporcionando 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 401 (M+1). Cl50 (uM) +++++.

## ESQUEMA 13

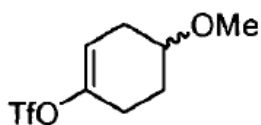


- 10 EJEMPLO 187: 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(4-METOXI-1-CICLOHEXEN-1-IL)-2-PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA



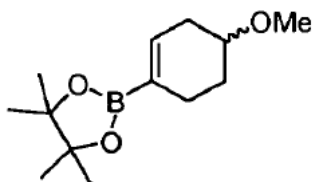
## ETAPA 1. 4-METOXICICLOHEXANONA

- 15 Se llevó 4-metoxiciclohexanol (2,0 g, 15,0 mmol) a 150 ml de DCM. Se añadió clorocromato de piridinio (5,0 g, 23,0 mmol). Tras 60 horas, se filtró la mezcla a través un tapón de Florisil y se concentró a presión reducida. Se llevó el residuo a 50 ml de éter y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. Se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando 4-metoxiciclohexanona como un aceite de color amarillo claro.



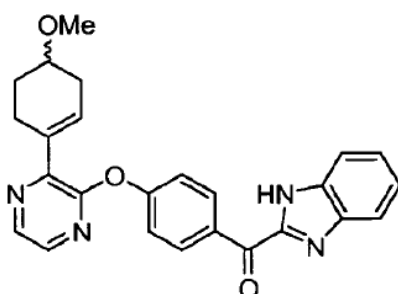
- 20 ETAPA 2. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 4-METOXI-1-CICLOHEXEN-1-ILO

- 5 Se llevó diisopropilamina (1,5 ml, 10,0 mmol) a 25 ml de THF y se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente butil-litio, 2,5 M en hexanos (4,1 ml, 10,0 mmol). Tras 5 minutos, se añadió lentamente 4-metoxiciclohexanona (1,1 g, 8,6 mmol) en 7 ml de THF. Tras 10 minutos, se añadió lentamente n-feniltriflimida (3,4 g, 9,4 mmol) en 7 ml de THF. Tras 15 minutos, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 90 minutos, entonces se extinguió con 25 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. Entonces se diluyó la mezcla con 20 ml de agua y se extrajo dos veces con 30 ml de éter. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ . La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 1% al 10% de EtOAc/hexanos) proporcionaron trifluorometanosulfonato de 4-metoxi-1-ciclohexen-1-ilo como un aceite transparente.



10 ETAPA 3. 2-(4-METOXI-1-CICLOHEXEN-1-IL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO

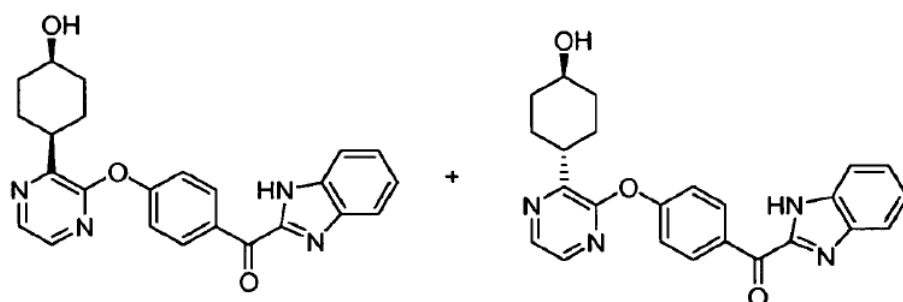
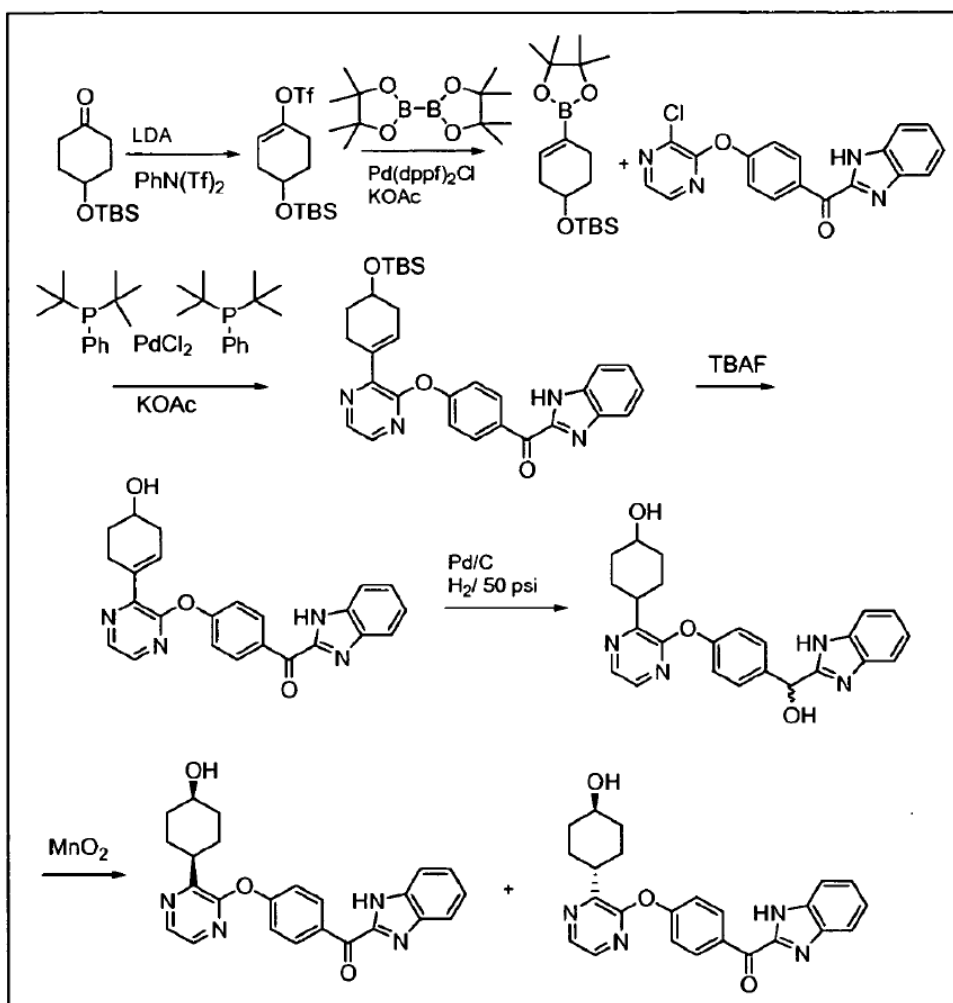
- 15 Se llevaron trifluorometanosulfonato de 4-metoxi-1-ciclohexen-1-ilo (1,3 g, 5,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,5 g, 6,0 mmol), acetato de potasio (1,5 g, 15,0 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii)-diclorometano (0,12 g, 0,15 mmol) a 25 ml de dioxano. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó hasta  $80^{\circ}\text{C}$ . Tras 12 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de EtOAc. Se lavó la mezcla con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, entonces se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 1,5 al 10% de EtOAc/hexanos) proporcionaron 2-(4-metoxi-1-ciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un aceite transparente.



ETAPA 4. 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(4-METOXI-1-CICLOHEXEN-1-IL)-2-PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA

- 20 Se llevaron (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (1,0 g, 2,8 mmol), acetato de potasio (2,1 g, 21,0 mmol), 2-(4-metoxi-1-ciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,88 g, 3,7 mmol) y bis[di-terc-butil(fenil)fosfano]dicloropaladio (0,13 g, 0,213 mmol) a 40 ml de MeCN:agua 3:1. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó hasta  $100^{\circ}\text{C}$ . Tras 12 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con 40 ml de agua. Se extrajo la mezcla dos veces con 30 ml de cloroformo:IPA 9:1. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ . La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0,5 al 5% MeOH/DCM) proporcionaron 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(4-metoxi-1-ciclohexen-1-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z: 427,1 (M+1). CI50 (uM) +++++.

ESQUEMA 14



EJEMPLO 188:  
 5 PIRAZINIL(OXI)FENIL)METANONA  
 PIRAZINIL(OXI)FENIL)METANONA

Y 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(CIS-4-HIDROXICICLOHEXIL)-2-  
 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(TRANS-4-HIDROXICICLOHEXIL)-2-

ETAPA 1. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 4-((TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL)OXI)-1-CICLOHEXEN-1-ILO.

Se llevó diisopropilamina (1,7 ml, 12,0 mmol) a 30 ml de THF y se enfrió hasta -78°C. Se añadió N-butil-litio, (4,8 ml, 2,5 M en hexanos). Tras 5 minutos, se añadió gota a gota 4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)ciclohexanona (2,3 g, 10,0 mmol) en 8 ml de THF. Tras 10 minutos, se añadió gota a gota n-feniltriflimida (4,0 g, 11,0 mmol) en 8 ml de THF. Tras 10 minutos, se calentó la mezcla hasta TA y se agitó durante 12 horas. Se extinguió la mezcla con 40 ml de NH<sub>4</sub>Cl ac. y se extrajo dos veces con 40 ml de EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 40 ml de salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 5% de EtOAc/hexanos) proporcionaron trifluorometanosulfonato de 4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-1-ciclohexen-1-ilo.

ETAPA 2. TERC-BUTILDIMETIL(4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-3-CICLOHEXEN-1-

## IL(OXI)SILANO.

Se llevaron trifluorometanosulfonato de 4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-1-ciclohexen-1-ilo (2,6 g, 7,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,2 g, 8,7 mmol), acetato de potasio (5,3 g, 54,0 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii)-diclorometano (0,18 g, 0,22 mmol) a 35 ml de dioxano. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó hasta 80°C. Tras 12 horas, se diluyó la mezcla con 75 ml de EtOAc y 75 ml de agua. Se repartió la mezcla y se extrajo la parte acuosa con 75 ml de EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 75 ml de salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0,5% al 2,5 de EtOAc/hexanos) proporcionaron terc-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexen-1-il)oxi)silano.

## 10 ETAPA 3. 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(4-((TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL)OXI)-1-CICLOHEXEN-1-IL)-2-PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA.

Se llevaron 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-cloro-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona (0,50 g, 1,4 mmol), terc-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexen-1-il)oxi)silano (0,68 g, 2,0 mmol), acetato de potasio (1,0 g, 11,0 mmol) y bis[di-terc-butil(fenil)fosfano]dicloropaladio (0,066 g, 0,11 mmol) a 24 ml de MeCN:agua 3:1. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó hasta 100°C. Tras 18 horas, se diluyó la mezcla con 30 ml de agua y se extrajo tres veces con 25 ml de cloroformo:isopropanol 9:1. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 5% al 25% de EtOAc/hexanos) proporcionaron 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-1-ciclohexen-1-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona.

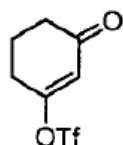
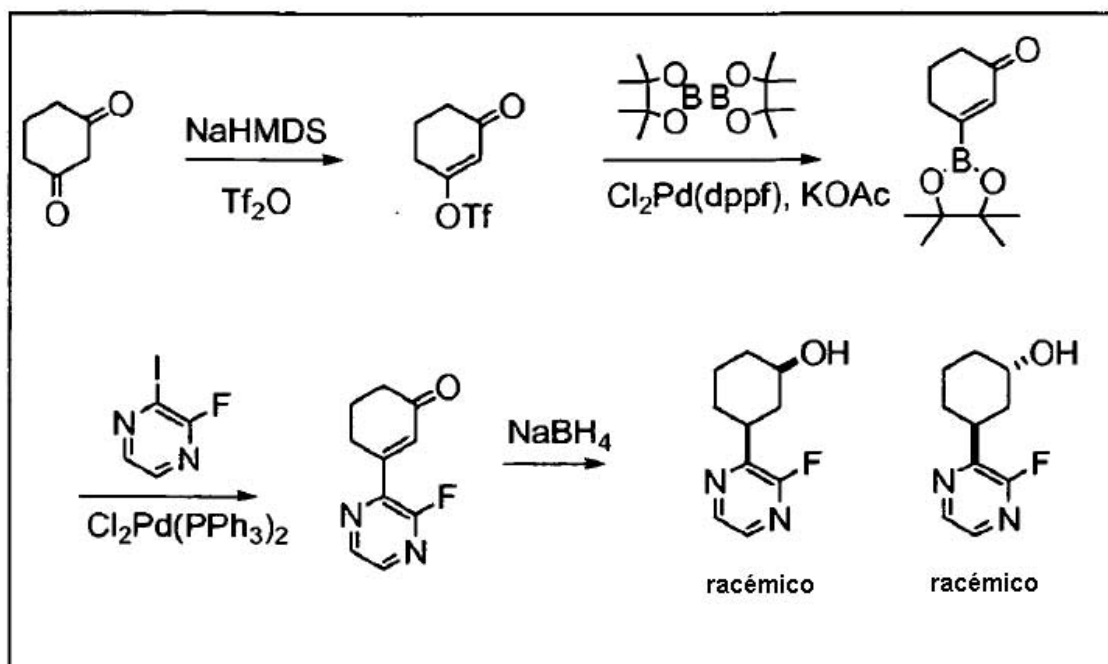
## 20 ETAPA 4. 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(4-HIDROXI-1-CICLOHEXEN-1-IL)-2-PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA.

Se llevó 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-1-ciclohexen-1-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona (0,15 g, 0,28 mmol) a 5 ml de THF. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,34 ml, 1,0 M en THF) a la mezcla. Se agitó la mezcla durante 60 horas. Se diluyó la mezcla con 10 ml de NH<sub>4</sub>Cl ac. Se extrajo la mezcla dos veces con 10 ml de EtOAc y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 3% de MeOH/diclorometano) proporcionaron 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(4-hidroxi-1-ciclohexen-1-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona.

## ETAPA 5. 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(CIS-4-HIDROXICICLOHEXIL)-2-PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA Y 1H-BENCIMIDAZOL-2-IL(4-((3-(TRANS-4-HIDROXICICLOHEXIL)-2-PIRAZINIL)OXI)FENIL)METANONA.

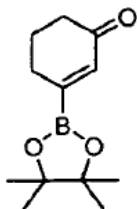
Se suspendió 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(4-hidroxi-1-ciclohexen-1-il)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona (0,27 g, 0,66 mmol) en 20 ml de EtOAc en un tubo a presión. Se añadió paladio sobre carbono, al 10% (0,20 g). Se hidrogenó la mezcla a 50 psi. Tras 60 horas se filtró la mezcla a través un tapón de Celite y se eluyó con 50 ml de cloroformo:isopropanol 9:1. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se llevó el residuo a 50 ml de diclorometano. Se sonicó la mezcla durante 5 minutos para disolver el material de partida. Se añadió dióxido de manganeso (0,84 g, 9,7 mmol). Tras 2 horas, se filtró la mezcla a través de Celite, se eluyó con 50 ml de cloroformo/isopropanol 9:1, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 2,5% de MeOH/diclorometano). Se aislaron dos productos de masa idéntica que eluyeron conjuntamente. Se purificó la mezcla adicionalmente mediante HPLC preparatoria (columna Fenomenex Gemini [C18, 10 micro, 150x30 mm] del 15% al 100% de MeCN/agua a lo largo de 20 min. a 35 ml/min.) proporcionando 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona (EM m/z: 401(M+1)) y 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-pirazinil)oxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) m/z: 401 (M+1). Cl50 (uM) +++++.

## ESQUEMA 15A



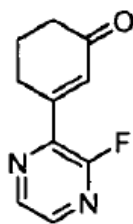
## ETAPA 1: TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 3-OXOCICLOHEX-1-ENILO

- 5 Se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (102 ml, 102 mmol) a una disolución de ciclohexano-1,3-diona (11,4 g, 102 mmol) en THF (200 ml) a -50°C. Se agitó la mezcla a -50°C durante 15 min. y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (30,1 g, 107 mmol) a través de un embudo de adición. Tras completarse la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta TA. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta -30°C, y se añadieron lentamente 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se extrajo la fase acuosa restante con EtOAc (2 x 400 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0% al 10% de EtOAc en hexanos) proporcionaron trifluorometanosulfonato de 3-oxociclohex-1-enilo como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 245,0 (M+1).



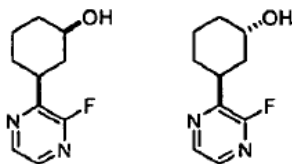
## 15 ETAPA 2. 3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)CICLOHEX-2-ENONA

- 20 Se suspendieron trifluorometanosulfonato de 3-oxociclohex-1-enilo (9 g, 36,9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,30 g, 40,5 mmol) y acetato de potasio (7,23 g, 73,7 mmol) en 100 ml de dioxano. Se burbujó argón a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, y se añadió dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (2,107 g, 2,58 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 3 h, se enfrió hasta TA, y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (300 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0% al 20% de EtOAc en hexanos) proporcionaron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona como cristales incoloros.



## ETAPA 3. 3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEX-2-ENONA

5 Se suspendieron 2-fluoro-3-yodopirazina (2,5 g, 11,16 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona (3,10 g, 13,95 mmol) y carbonato de sodio (3,55 g, 33,5 mmol) en DME (20 ml) y agua destilada (5 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla resultante durante 3 minutos, y se añadió diclorobis(trifenilfosfino)paladio (ii) (0,431 g, 0,614 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 16 horas, se enfrió la reacción hasta TA y se añadió agua (200 ml). Se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0% al 20% de EtOAc en hexanos) proporcionaron 3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohex-2-enona como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 193,1 (M+1).



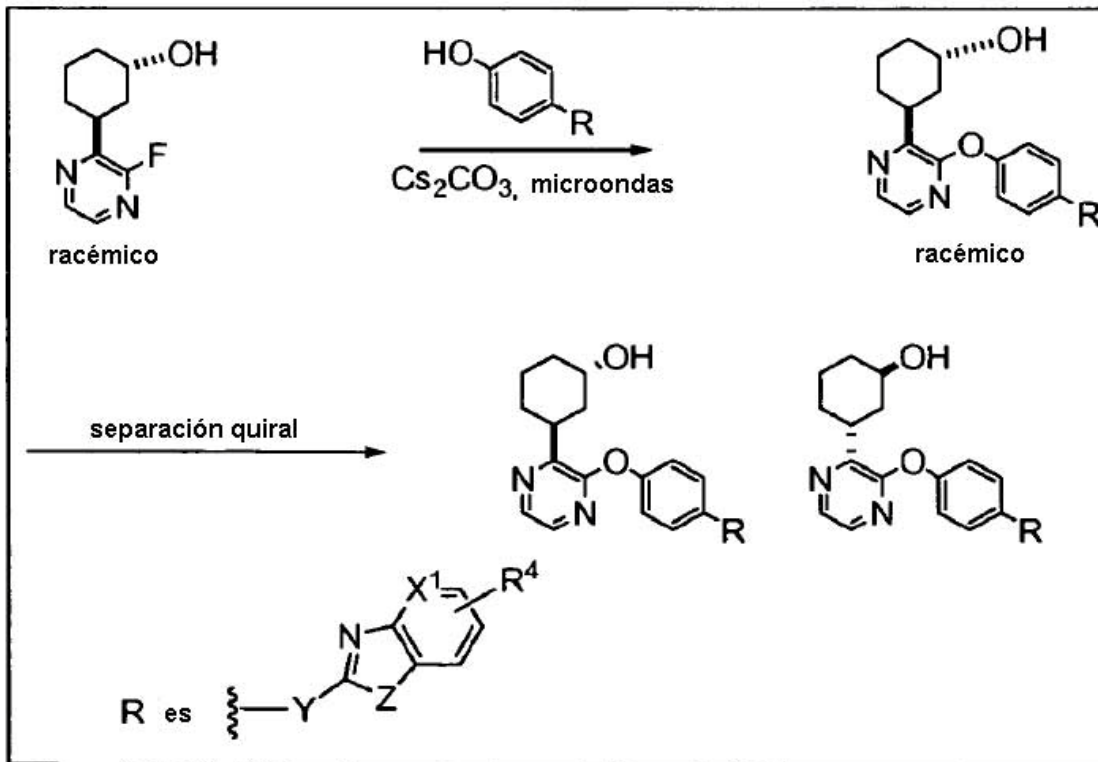
racémico

racémico

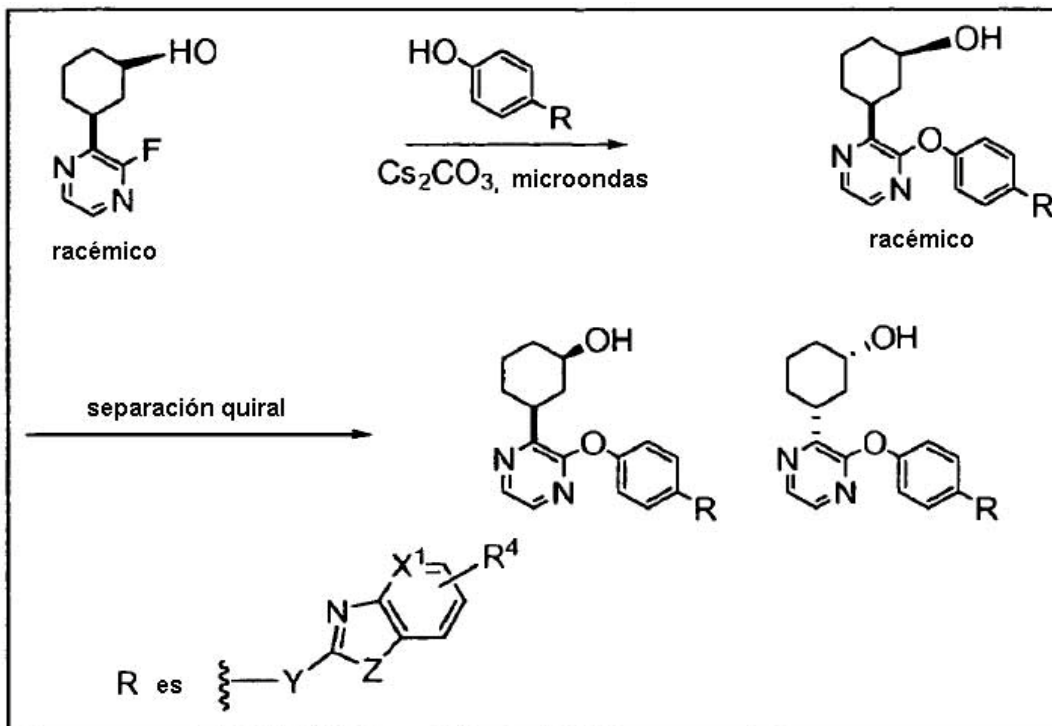
## 15 ETAPA 4. (RAC)-CIS-3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANOL Y (RAC)-TRANS-3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANOL

20 Se añadió en porciones borohidruro de sodio (295 mg, 7,80 mmol) a una disolución de 3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohex-2-enona (500 mg, 2,60 mmol) en MeOH (15 ml) a TA. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 minutos. Entonces se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración a presión reducida, seguidas por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0% al 20% de EtOAc en hexanos) proporcionaron (rac)-cis-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol y (rac)-trans-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol como aceites incoloros. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 197,0 (M+1) y EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 197,0 (M+1), respectivamente. CI50 (uM) +++++.

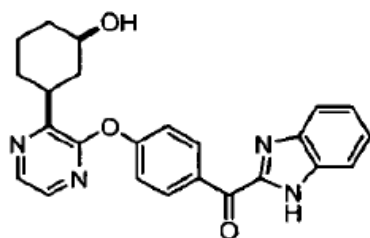
## 25 ESQUEMA 15B



ESQUEMA 15C



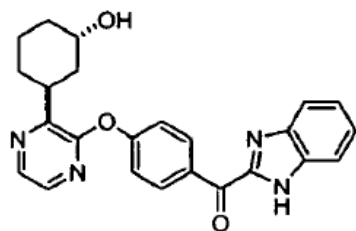




racémico

EJEMPLO 189: (RAC)-CIS-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(3-HIDROXICICLOHEXIL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

- 5 Se calentó una mezcla de (*rac*)-*cis*-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol (140 mg, 0,713 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (340 mg, 1,427 mmol) y carbonato de cesio (465 mg, 1,427 mmol) en NMP (1,8 ml) en un reactor de microondas Biotage™ a 180°C durante 45 min. Se repartió la mezcla entre H<sub>2</sub>O (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron a presión reducida y se purificó el aceite de color marrón resultante mediante HPLC de fase inversa (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100 x 50,0 mm, del 10% al 95% de H<sub>2</sub>O/MeCN, TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto, se neutralizaron mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para suministrar (*rac*)-*cis*-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona como una espuma de color marrón. EM (ESI, ión pos.) m/z: 415,0(M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.
- 10



racémico

EJEMPLO 190. (RAC)-TRANS-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(3-HIDROXICICLOHEXIL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

- 20 Se calentó una mezcla de (*rac*)-*trans*-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol (106 mg, 0,540 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (257 mg, 1,080 mmol) y carbonato de cesio (352 mg, 1,080 mmol) en un reactor de microondas Biotage™ a 150°C durante 30 min. Se repartió la muestra entre H<sub>2</sub>O (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Se secaron (MgSO<sub>4</sub>) las fases orgánicas combinadas, se concentraron a presión reducida y se purificó el aceite de color marrón resultante mediante HPLC de fase inversa (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100 x 50,0 mm, del 10% al 95% H<sub>2</sub>O/MeCN, TFA 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se neutralizaron mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Se secaron (MgSO<sub>4</sub>) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida para dar (*rac*)-*trans*-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z: 415,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.
- 25

TABLA (VIIA) A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 191-192

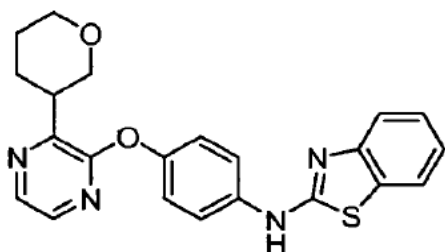
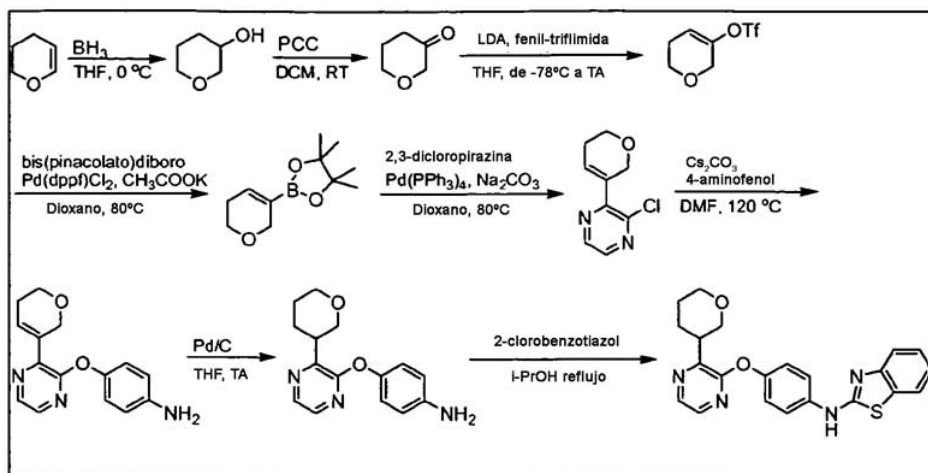
Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (uM)	Nombres IUPAC	EM
---------	------------	-----------------------	---------------	----

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (uM)	Nombres IUPAC	EM
191		+++++	(rac)-cis-3-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	419
192		+++++	(rac)-trans-3-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	419

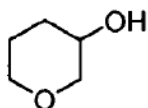
TABLA (VIIB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 191 A 192

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
191	3	Igual	
192	4	Igual	

ESQUEMA 16

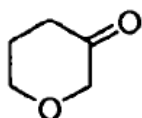


EJEMPLO 193: N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA



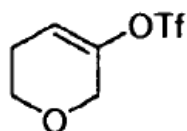
## 5 ETAPA 1. TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-OL

10 A una disolución con agitación de 3,4-dihidro-2H-pirano (5,42 ml, 59,4 mmol) en THF (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (29,7 ml, 29,7 mmol, 1,0 M en THF) mediante una jeringuilla. Se agitó la mezcla de reacción a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 h antes de añadir una mezcla de hidróxido de sodio acuoso 5 M (40 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso sat. y se extrajo la mezcla con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar tetrahidro-2H-piran-3-ol.



## ETAPA 2. DIHIDRO-2H-PIRAN-3(4H)-ONA

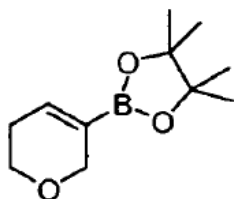
15 A una mezcla con agitación de clorocromato de piridinio (11,02 g, 51,1 mmol) y tamices moleculares de 3 Å (10,00 g) en DCM (100 ml) se le añadió una disolución de tetrahidro-2H-piran-3-ol (3,48 g, 34,1 mmol) en DCM (100 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y concentrarse parcialmente a vacío. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar dihidro-2H-piran-3(4H)-ona.



20

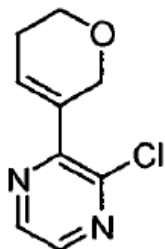
## ETAPA 3. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-ILO

5 A una disolución con agitación de diisopropilamina (3,06 ml, 21,81 mmol) en THF (50 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera de argón se le añadió butil-litio (8,73 ml, 21,81 mmol, 2,5 M en hexanos). Se agitó la mezcla durante 5 min. antes de añadir dihidro-2H-piran-3-(4H)-ona (1,82 g, 18,18 mmol) en THF (15 ml) lentamente mediante una jeringuilla. Se agitó la mezcla durante 15 min. adicionales antes de añadir n-feniltrifluorometanosulfonimida (7,14 g, 20,00 mmol) en THF (15 ml) lentamente mediante una jeringuilla. Entonces se agitó la mezcla de reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 min. adicionales antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso sat. y se extrajo la mezcla con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar trifluorometanosulfonato de 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo.



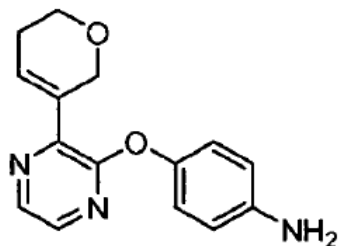
## ETAPA 4. 2-(5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO

15 Se mezclaron trifluorometanosulfonato de 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (1,83 g, 7,88 mmol), 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,20 g, 8,67 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-paladio(II) con diclorometano (0,193 g, 0,236 mmol) y acetato de potasio (1,48 ml, 23,65 mmol) en dioxano (30 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 17 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio acuoso sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.



## ETAPA 5. 2-CLORO-3-(5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZINA

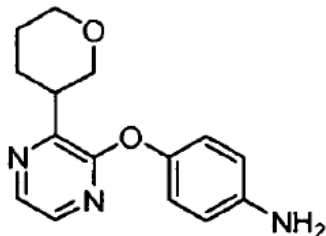
25 Se añadió carbonato de sodio (6,48 ml, 12,95 mmol, 2,0 M en agua) a una mezcla con agitación de 2,3-dicloropirazina (1,28 ml, 8,63 mmol), 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,91 g, 4,32 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,50 g, 0,43 mmol) en dioxano (16 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 16 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y diluirse con EtOAc. Se lavó la mezcla con agua, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar 2-cloro-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazina.  $[M+1] = 197,0$ .



## ETAPA 6. 4-(3-(5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

Se mezclaron 2-cloro-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazina (0,13 g, 0,68 mmol), 4-aminofenol (0,15 g, 1,35 mmol) y

carbonato de cesio (0,44 g, 1,35 mmol) en DMF (2 ml) en un tubo para microondas. Se selló el tubo y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua para dar 4-(3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)anilina.  $[M+1] = 270,1$ .

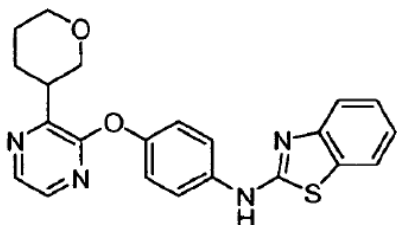


5

#### ETAPA 7. 4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

Se añadió paladio (10 mg, 0,0094 mmol, al 10% en peso sobre carbono activado) a una disolución con agitación de 4-(3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,16 g, 0,59 mmol) en THF (3 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío para dar 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)anilina.  $[M+1] = 272,1$ .

10



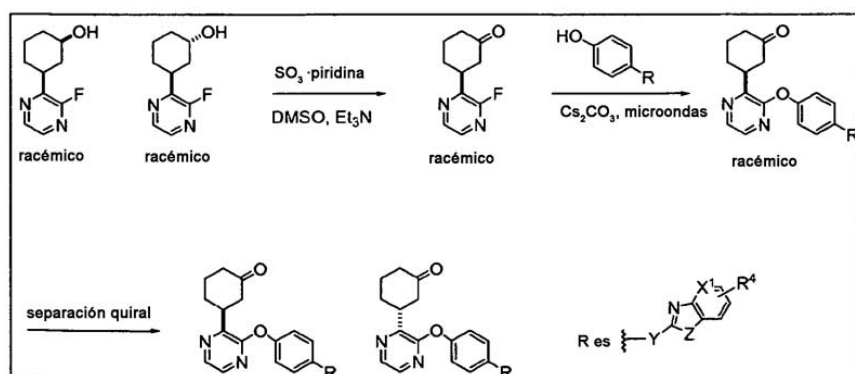
#### ETAPA 8. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

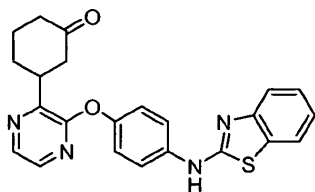
Se mezclaron 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,082 g, 0,30 mmol) y 2-clorobenzotiazol (0,039 ml, 0,30 mmol) en alcohol isopropílico (0,50 ml) en un tubo para microondas. Se selló el tubo y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 405,1 (M+1).  $Cl_{50}$  (uM) +++++.

15

20

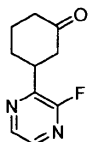
#### ESQUEMA 17





racémico

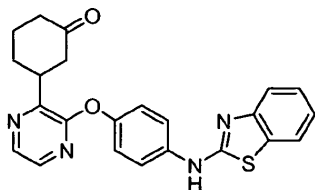
EJEMPLO 194: (RAC)-3-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANONA



5 ETAPA 1: (RAC)-3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANONA.

Se añadió trióxido de piridina y azufre (1022 mg, 6,42 mmol) a una mezcla de (rac)-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanona (535 mg, 2,75 mmol) y trietilamina (975 mg, 9,63 mmol) en DCM (10 ml) y DMSO (20 ml) a 0°C. Tras 30 min., se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla resultante con DCM (3 x 50ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a presión reducida proporcionó

10 (rac)-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanona como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 195,1 (M+1).



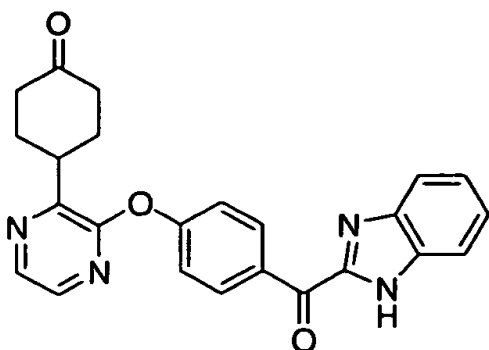
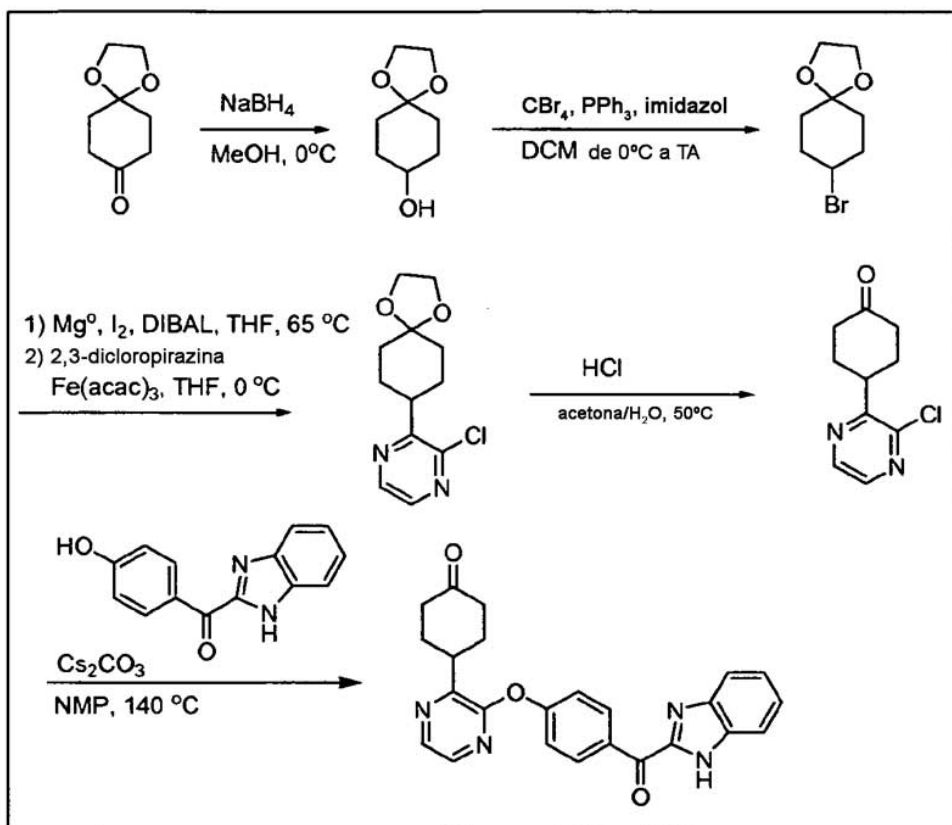
racémico

ETAPA 1: (RAC)-3-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANONA

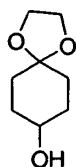
15 Se burbujeó argón a través de una mezcla de (rac)-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanona (250 mg, 1,287 mmol), carbonato de cesio (1258 mg, 3,86 mmol) y 4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenol (468 mg, 1,931 mmol) en NMP (3 ml) durante 5 min. Se calentó la mezcla hasta 125°C durante 3 h y entonces se enfrió hasta TA. Se añadió agua destilada (100 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 20% al 50% de EtOAc en hexanos), proporcionó

20 (rac)-3-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenoxy)pirazin-2-il)ciclohexanona como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 417,0(M+1). Cl<sub>50</sub> (µM) +++++.

ESQUEMA 18



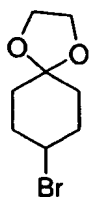
EJEMPLO 195: 4-(2-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-3-IL)CICLOHEXANONA



## 5 ETAPA 1. 1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECAN-8-OL

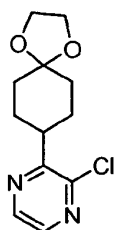
Se añadió borohidruro de sodio (4,84 g, 128 mmol) en porciones de 1 g a lo largo de 30 min. a una disolución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (20,0 g, 128 mmol) en MeOH (400 ml) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante otros 30 min., mientras se mantenía la temperatura de la mezcla alrededor de la temperatura ambiente. Se eliminó entonces el disolvente a vacío y luego se suspendió el sólido resultante en Et<sub>2</sub>O/EtOAc 1:1 (400 ml). Se disolvieron las sales de boro mediante la adición de cloruro de amonio acuoso sat. y se separaron las fases resultantes. Se lavó la fase orgánica con cloruro de amonio acuoso saturado (2x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.

10



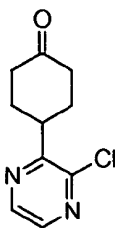
## ETAPA 2. 8-BROMO-1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECANO

- 5 Se añadió tetrabromuro de carbono (11,0 g, 33,2 mmol) a una disolución de trifenilfosfina (8,70 g, 33,2 mmol), imidazol (2,47 g, 36,3 mmol) y 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (5,0 g, 31,6 mmol) en DCM (150 ml) bajo argón a 0°C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 24 h a TA. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar 8-bromo-1,4-dioxaespiro[4.5]decano.



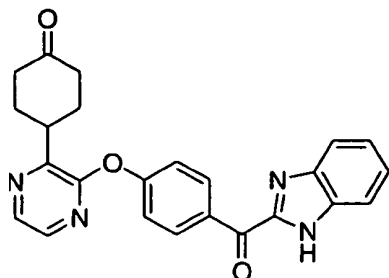
## ETAPA 3. 2-CLORO-3-(1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECAN-8-IL)PIRAZINA

- 10 Se añadieron hidruro de diisobutilamonio (0,34 ml, 0,34 mmol, 1,0 M en tolueno) y yodo (0,011 g, 0,045 mmol) a una mezcla de virutas de magnesio (0,34 g, 14,13 mmol) y THF (18 ml) bajo argón. Se calentó la mezcla hasta 65°C durante 45 min., entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 8-bromo-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (2,50 g, 11,31 mmol) mediante una jeringuilla y entonces se calentó la mezcla a reflujo durante 1 h para dar bromuro de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilmagnesio.
- 15 Se añadió esta disolución a una mezcla de acetilacetato de hierro (III) (0,061 g, 0,17 mmol) y 2,3-dicloropirazina (514 mg, 3,45 mmol) en THF (10 ml) y NMP (1,5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, se extinguió con cloruro de amonio acuoso sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar 2-cloro-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)pirazina. [M+1] = 255,1.



## 20 ETAPA 4. 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANONA

- 25 Se disolvió 2-cloro-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)pirazina (0,29 g, 1,14 mmol) en acetona (8 ml) y se calentó ácido clorhídrico acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol) hasta 50°C durante 4 h, luego se enfrió hasta TA. Se eliminó la acetona a vacío y se diluyó entonces la disolución con EtOAc. Se transfirió esta mezcla a un embudo de decantación y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar 4-(3-cloropirazin-2-il)ciclohexanona.

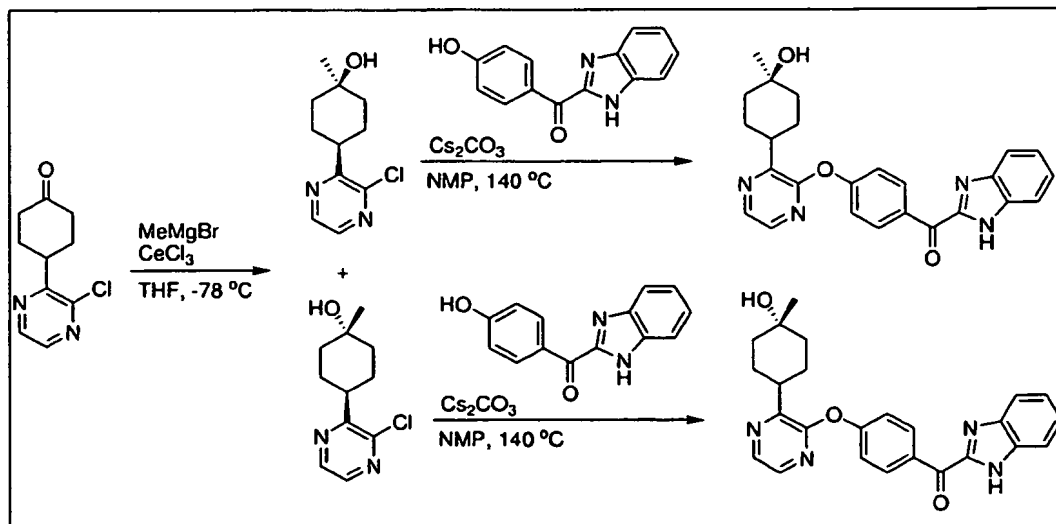




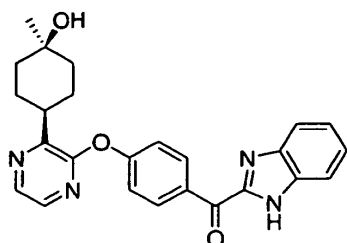
## ETAPA 5. 4-(2-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOLE-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-3-IL)CICLOHEXANONA

5 Se mezclaron 4-(3-cloropirazin-2-il)ciclohexanona (0,10 g, 0,48 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (0,34 g, 1,42 mmol) y carbonato de cesio (0,46 ml, 1,42 mmol) en NMP (1,5 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 140°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 M, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar 4-(2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanona. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 413,1 (M+1).  $Cl_{50}$  ( $\mu M$ ) +++++.

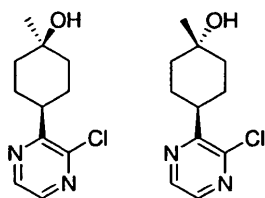
## ESQUEMA 19



10



EJEMPLO 196. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-((1S,4S)-4-HIDROXI-4-METILCICLOHEXIL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

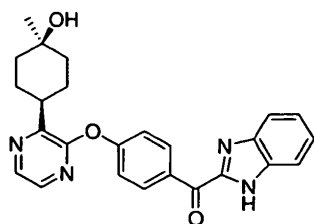


15 ETAPA 1. (1S,4S)-4-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)-1-METILCICLOHEXANOL Y (1R,4R)-4-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)-1-METILCICLOHEXANOL

Se agitó una suspensión de cloruro de cerio (III) seco (0,20 g, 0,80 mmol) en THF (2 ml) a 40°C durante 2 h bajo una atmósfera de argón. Se enfrió la suspensión hasta -78°C y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,27 ml, 0,80 mmol, disolución 3,0 M en éter dietílico) mediante una jeringuilla. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min., antes de añadirse gota a gota 4-(3-cloropirazin-2-il)ciclohexanona (0,14 g, 0,665 mmol) en THF (0,5 ml), mediante una jeringuilla. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1,5 h adicionales, antes de extinguirse con cloruro de amonio sat. y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar (1s,4s)-4-(3-cloropirazin-2-il)-1-metilciclohexanol y (1r,4r)-4-(3-cloropirazin-2-il)-1-metilciclohexanol.  $[M+1] = 227,1$  para ambos isómeros.

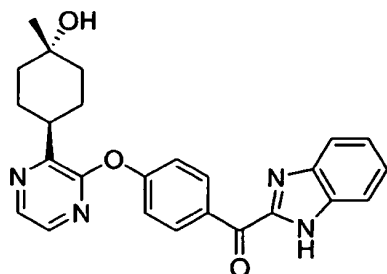
20

25



ETAPA 2. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-((1S,4S)-4-HIDROXI-4-METILCICLOHEXIL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

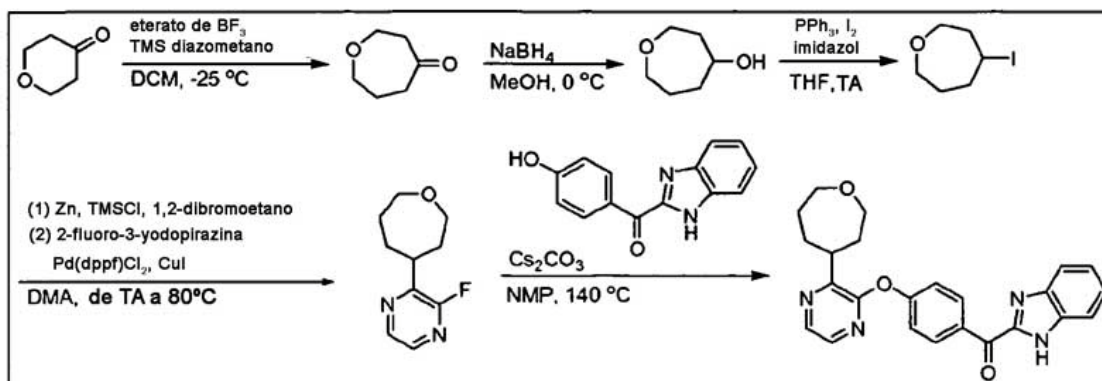
5 Se mezclaron (1S,4S)-4-(3-cloropirazin-2-il)-1-metilciclohexanol (0,060 g, 0,27 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (019 g, 0,80 mmol) y carbonato de cesio (0,26 ml, 0,79 mmol) en NMP (0,7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido de sodio acuoso 1 M, se lavaron con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 429,2 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

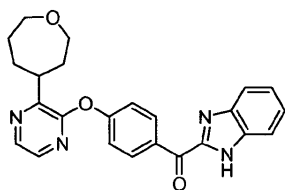


EJEMPLO 197. (H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4(3-((1R,4R)-4-HIDROXI-4-METILCICLOHEXIL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

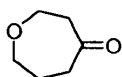
15 Se mezclaron (1R,4R)-4-(3-cloropirazin-2-il)-1-metilciclohexanol (0,05 g, 0,22 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (0,16 g, 0,66 mmol) y carbonato de cesio (0,22 g, 0,66 mmol) en NMP (0,6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido de sodio acuoso 1 M, se lavaron con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 429,2 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

ESQUEMA 20



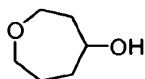


EJEMPLO 198: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(OXEPAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



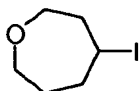
ETAPA 1. OXEPAN-4-ONA

- 5 A una disolución con agitación de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (9,23 ml, 100 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (13,80 ml, 110 mmol) en DCM (400 ml) a -25°C se le añadió (trimetilsilil)diazometano (54,9 ml, 110 mmol, 2,0 m en hexanos) lentamente mediante una jeringuilla. Se agitó la mezcla de reacción a -25°C durante 2,5 h. Se diluyó con agua la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de amonio:hidróxido de amonio sat. 10:1, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró
- 10 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar oxepan-4-ona.



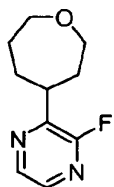
ETAPA 2. OXEPAN-4-OL

- 15 A una disolución con agitación de oxepan-4-ona (3,40 g, 29,8 mmol) en MeOH (100 ml) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (1,05 ml, 29,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. Se concentró a vacío la mezcla de reacción y entonces se repartió entre EtOAc/dietil éter 1:1 y cloruro de amonio sat. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con EtOAc/dietil éter 1:1. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar oxepan-4-ol



- 20 ETAPA 3. 4-YODOOXEPANO

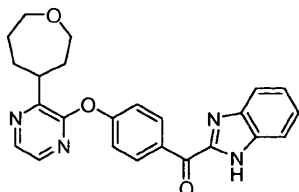
- 25 Se mezclaron imidazol (1,58 g, 23,14 mmol), trifenilfosfina (6,07 g, 23,14 mmol) y oxepan-4-ol (2,24 g, 19,28 mmol) en THF (12 ml) at 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (5,87 g, 23,14 mmol) en THF (12 ml), mediante una jeringuilla. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con bisulfito de sodio acuoso 2 M. Se separó la fase acuosa y se extrajo una vez más con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar 4-yodooxepano.



- 30 ETAPA 4. 2-FLUORO-3-(OXEPAN-4-IL)PIRAZINA

- 35 Se añadió lentamente una mezcla de clorotrimetilsilano (0,11 ml, 0,87 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,075 ml, 0,87 mmol) a una mezcla con agitación de polvo de zinc (0,71 g, 10,9 mmol) en DMA (2 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 15 min., antes de añadirse gota a gota una disolución de 4-yodooxepano (1,97 g, 8,71 mmol) en DMA (5 ml) mediante una jeringuilla. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. adicionales, antes de calentarse hasta 60°C durante 15 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió directamente mediante una jeringuilla a una mezcla con

5 agitación de 2-fluoro-3-yodopirazina (1,39 g, 6,23 mmol), yoduro de cobre(i) (0,12 g, 0,62 mmol) y dicloro-(1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (ii) (0,25 g, 0,31 mmol) en DMA (8 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con cloruro de amonio sat. y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio sat., se lavó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar 2-fluoro-3-(oxepan-4-il)pirazina. [M+1] = 197,1.

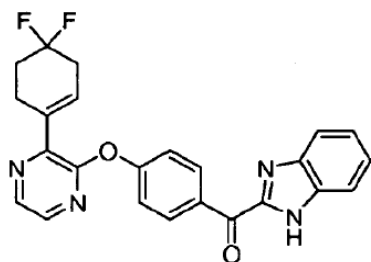
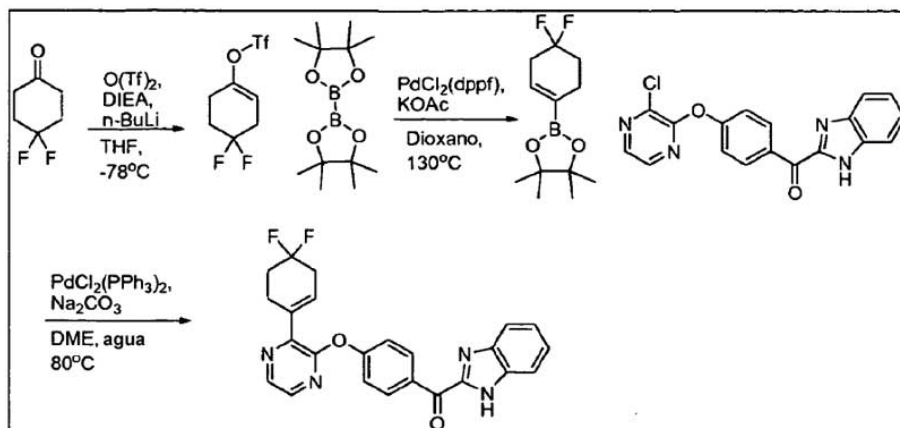


ETAPA 5. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(OXEPAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

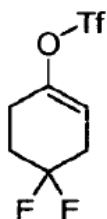
10 Se mezclaron 2-fluoro-3-(oxepan-4-il)pirazina (0,08 g, 0,40 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (0,28 g, 1,19 mmol) y carbonato de cesio (0,39 ml, 1,19 mmol) en NMP (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 140°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido de sodio acuoso 1 M, se lavaron con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(oxepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 415,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

15

ESQUEMA 21

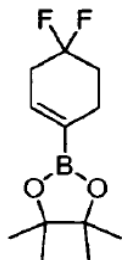


20 EJEMPLO 199. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(4,4-DIFLUOROCICLOHEX-1-ENIL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



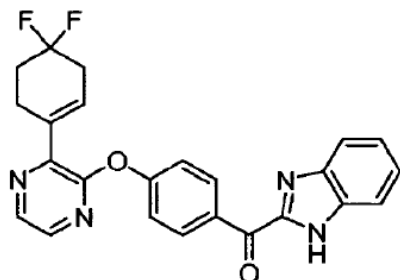
ETAPA 1. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 4,4-DIFLUOROCICLOHEX-1-ENILO.

- 5 A un matraz de fondo redondo se le añadió diisopropilamina (3,76 ml, 26,8 mmol) en THF. Se llevó la temperatura hasta -78°C y se añadió gota a gota n-butil-litio (10,74 ml, 26,8 mmol) (2,5 M en hexanos). Se llevó la temperatura hasta 0°C y se dejó agitar durante 10 minutos. Se llevó la temperatura de vuelta hasta -78°C y se añadió 4,4-difluorociclohexanona (3,000 g, 22,37 mmol) y se dejó agitar. Tras 30 minutos, se añadió anhídrido de triflato (5,63 ml, 33,6 mmol) y se dejó calentar lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con disolución de cloruro de sodio al 50% y se extrajo con DCM. Se lavó el extracto orgánico con agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4,4-difluorociclohex-1-enilo.



- 10 ETAPA 2. 2-(4,4-DIFLUOROCICLOHEX-1-ENIL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO.

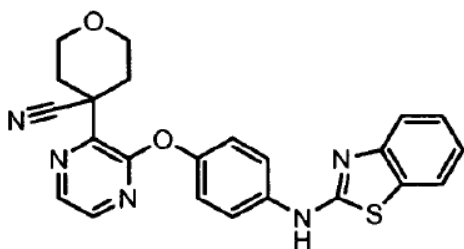
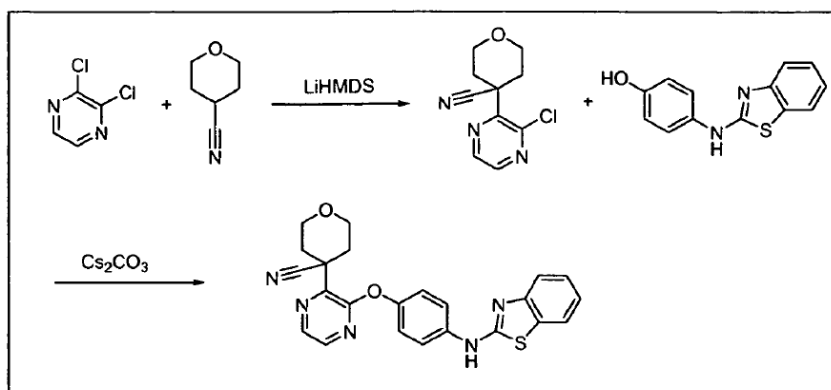
- 15 A un tubo sellado se le añadieron trifluorometanosulfonato de 4,4-difluorociclohex-1-enilo (5,950 g, 22,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,81 g, 26,8mmol), acetato de potasio (3,77 ml, 60,4 mmol) y dppf (0,867 g, 1,565 mmol) en dioxano (75 ml) para agitar a 130°C durante la noche. Se trató la reacción mediante embudo de decantación. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con DCM isocrático, para proporcionar 2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.



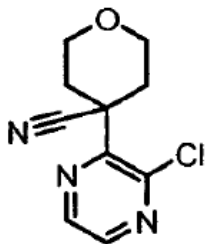
- ETAPA 3. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(4,4-DIFLUOROCICLOHEX-1-ENIL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA.

- 20 A un matraz de fondo redondo se le añadieron (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (0,5018 g, 1,431 mmol), 2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,698 g, 2,86 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,080 g, 0,114 mmol) y carbonato de sodio (0,455 g, 4,29 mmol) en DME (3,58 ml) y agua (1,192 ml) a 80°C para agitar durante la noche. Tras completarse, se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Synergi, 4 micrómetros, MAX-RP, 80 Å, 150 x 30 mm, el 0,1% de TFA en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, gradiente del 10% al 100% a lo largo de 15 min. para proporcionar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4,4-difluorociclohex-1-enil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) m/z: 433,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

ESQUEMA 22



EJEMPLO 200: 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-CARBONITRILLO

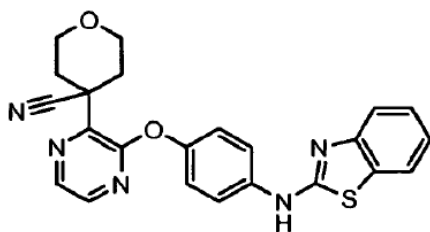


5

ETAPA 1: 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-CARBONITRILLO

A una disolución de 2,3-dicloropirazina (1,219 g, 8,18 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (1 g, 9,00 mmol) en tolueno (16,36 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota LiHMDS (18,00 ml, 18,00 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con EtOAc. Se realizaron dos purificaciones con Biotage (0-10% de MeOH/DCM y el 0-100% de EtOAc/Hexano) para aislar el producto.

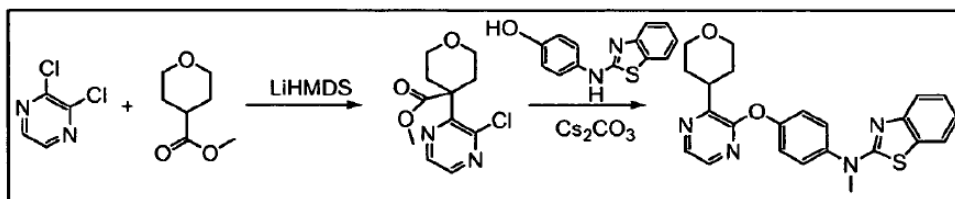
10



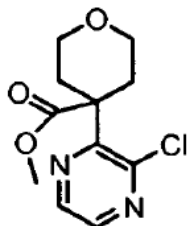
ETAPA 2: 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-CARBONITRILLO

15 A una disolución de 4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenol (0,097 g, 0,402 mmol) y 4-(3-cloropirazin-2-yl)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (0,09 g, 0,402 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,262 g, 0,805 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. La purificación mediante Biotage (0-100% de EtOAc/hexano) proporcionó el producto. EM (ESI, ión pos.) m/z: 430,0 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  (uM) +++++.

ESQUEMA 23



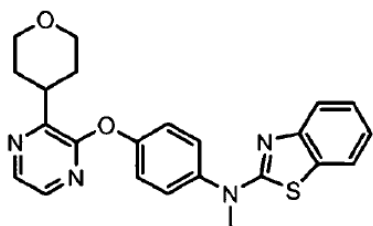
EJEMPLO 201: N-METIL-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA



5 ETAPA 1: 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-CARBOXILATO DE METILO

A una disolución de 2,3-dicloropirazina (1,45 g, 9,73 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2,60 ml, 19,47 mmol) en tolueno (19,47 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota LiHMDS (19,47 ml, 19,47 mmol, disolución 1 M). Tras agitación durante la noche a temperatura ambiente, se extinguió la reacción con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La purificación mediante Biotage (0-10% de MeOH/DCM) produjo el producto.

10



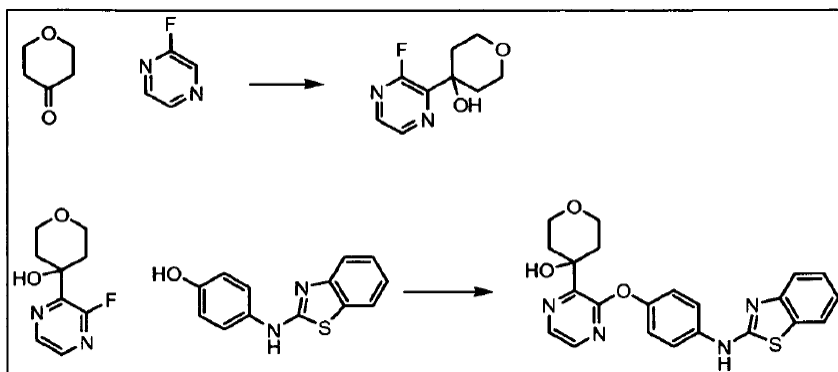
ETAPA 2: N-METIL-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

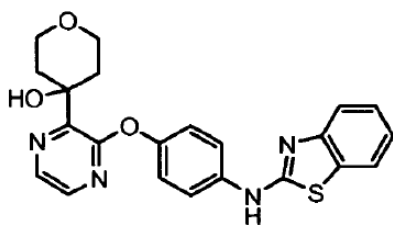
A una disolución de 4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenol (0,094 g, 0,390 mmol) y 4-(3-cloropirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,390 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,254 g, 0,779 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 163°C durante ~20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción de vuelta hasta 100°C y se agitó durante la noche. Se realizó un tratamiento final acuoso con múltiples lavados con agua y salmuera para eliminar el DMSO y la extracción con DCM. Se realizó la purificación mediante Shimadzu (Phenomenex Gemini C 18 5 um 100 x 30 mm; 254 UV; disolvente A = 0,1% de TFA en agua, disolvente B = 0,1% de TFA en ACN; serie de gradiente: del 35% de B al 80% de B en 9 min.; 1 min. al 80% de B; velocidad de flujo = 30 ml/min.; 2 picos contenían la masa 418: R1 = de 3,91 a 4,26 min.; R2 = de 5,83 a 6,36 min.) para proporcionar el producto. EM (ESI, ión pos.) m/z: 419,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

15

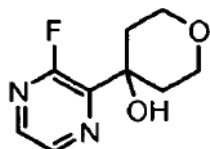
20

ESQUEMA 24



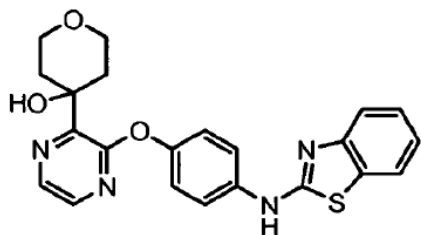


EJEMPLO 202: 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-OL



ETAPA 1: 4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-OL

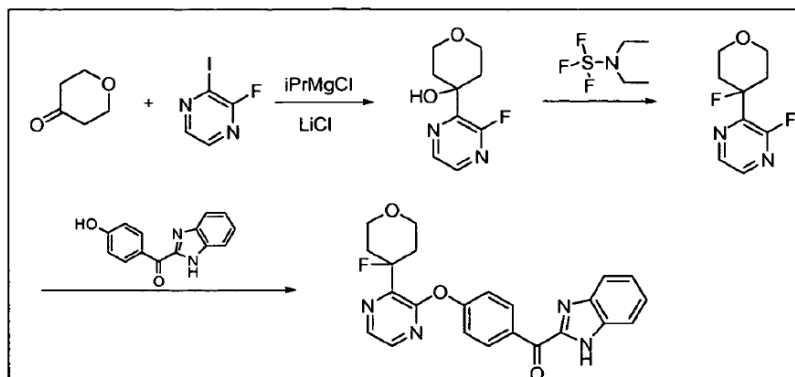
- 5 En primer lugar se enfrió una disolución 2,5 M de n-BuLi (4,49 ml, 11,22 mmol)/hexano en THF (3 ml) hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . A la disolución enfriada se le añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,065 ml, 12,24 mmol). Entonces se cambió el baño de nieve carbónica por un baño a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. a  $0^{\circ}\text{C}$  y después volvió a colocarse el baño de nieve carbónica para volver a enfriar la mezcla de reacción hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . A la disolución enfriada se le añadió gota a gota 2-fluoropirazina (1 g, 10,20 mmol). Tras 5 min. de agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota una disolución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,937 ml, 10,20 mmol) en 0,6 ml de THF. Se dejó calentar gradualmente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con EtOAc. La purificación mediante Biotage (0-100% de EtOAc/hexano) produjo el producto.



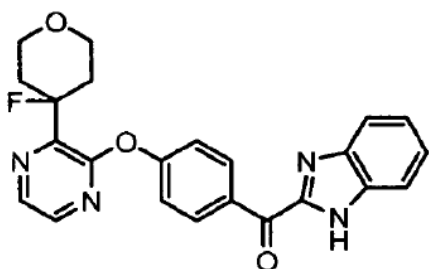
15 ETAPA 2: 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-OL

- A una disolución de 4-(3-fluoropirazin-2-yl)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,1 g, 0,505 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadieron 4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)fenol (0,183 g, 0,757 mmol) y carbonato de cesio (0,329 g, 1,009 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta  $80^{\circ}\text{C}$  durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con lavados alternados de agua y salmuera para eliminar DMSO. La purificación mediante Biotage (0-10% de MeOH/DCM) produjo el producto. EM (ESI, ión pos.) m/z: 421,1 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  (uM) +++++.

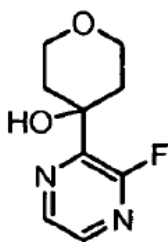
ESQUEMA 25





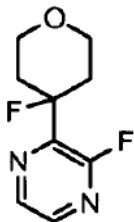


EJEMPLO 203: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(4-FLUOROTETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



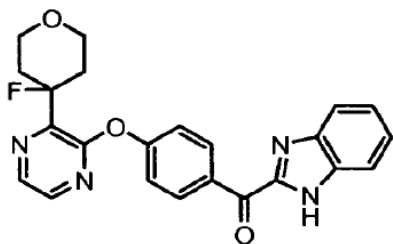
5 ETAPA 1: 4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-OL

A una disolución de 2-fluoro-3-yodopirazina (1 g, 4,46 mmol) en THF (4,46 ml) a 0°C se le añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, disolución 1,0 M en THF (4,87 ml, 4,46 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min. antes de la adición de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,410 ml, 4,46 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La purificación mediante Biotage (0-100% de EtOAc/hexano) produjo el producto.



15 ETAPA 2: 2-FLUORO-3-(4-FLUOROTETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZINA

Se enfrió una disolución de 4-(3-fluoropirazin-2-yl)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,4 g, 2,018 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,73 ml) hasta 0°C. Se añadió gota a gota DAST (0,533 ml, 4,04 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar la mezcla resultante a 0°C durante 2hr. Se añadió gota a gota una disolución de carbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción a 0°C para extinguir la reacción. Se agitó vigorosamente la mezcla heterogénea durante 1 h para garantizar la extinción completa. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se separaron las fases tras la adición de más DCM y disolución saturada de bicarbonato. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se sometió a evaporador rotatorio para eliminar el disolvente volátil.

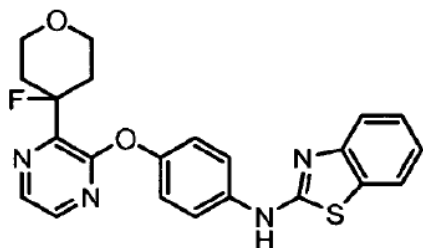
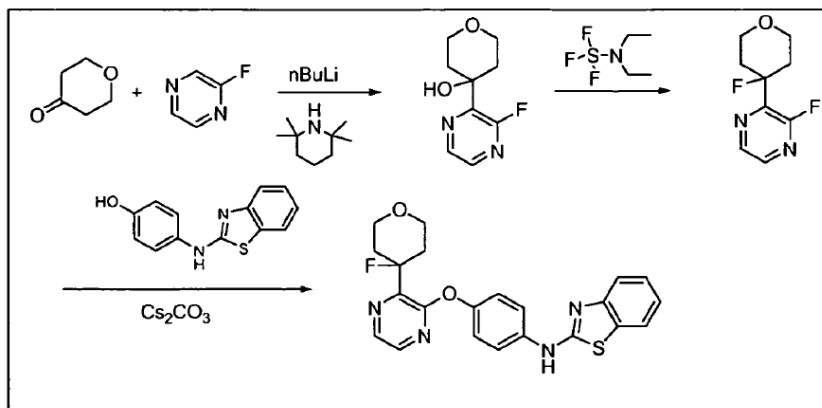


20 ETAPA 3: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(4-FLUOROTETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

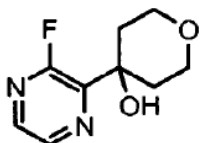
Se calentó una disolución de (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-hidroxifenil)metanona (0,543 g, 2,278 mmol), 2-fluoro-3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazina (0,304 g, 1,519 mmol), carbonato de cesio (0,990 g, 3,04 mmol) y N-metil-2-

- 5 pirrolidinona (3,04 ml) en un tubo sellado hasta 100°C durante la noche. Se realizó un tratamiento final acuoso con DCM y lavado con lavados alternos con agua y salmuera. Se sometió la fase orgánica a evaporador rotatorio y se cargó sobre una muestra de Biotage. Se realizó purificación mediante Biotage (0-100% de EtOAc/hexano, gradiente lento a lo largo de 12 VC). Se concentraron las fracciones que contenían producto mediante evaporador rotatorio. Se purificó adicionalmente el residuo mediante trituración con EtOH a temperatura ambiente durante la noche para producir el producto. EM (ESI, ión pos.) m/z: 419,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

## ESQUEMA 26

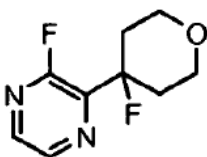


- 10 EJEMPLO 204: N-(4-(3-(4-FLUOROTETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA



## ETAPA 1: 4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-OL

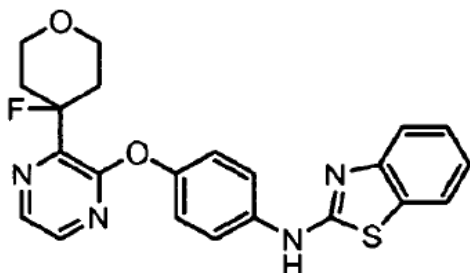
- 15 En primer lugar se enfrió una disolución 2,5 M de n-BuLi (4,49 ml, 11,22 mmol)/hexano en THF (3 ml) hasta -78°C. A la disolución enfriada se le añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,065 ml, 12,24 mmol). Entonces se cambió el baño de nieve carbónica por un baño a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. a 0°C y entonces volvió a colocarse el baño de nieve carbónica para volver a enfriar la mezcla de reacción hasta -78°C. A la disolución enfriada se le añadió gota a gota 2-fluoropirazina (1 g, 10,20 mmol). Tras 5 min. de agitación a -78°C, se
- 20 añadió gota a gota una disolución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,937 ml, 10,20 mmol) en 0,6 ml de THF. Se dejó calentar gradualmente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La purificación mediante Biotage (0-100% de EtOAc/hexano) produjo el producto.



## ETAPA 2: 2-FLUORO-3-(4-FLUOROTETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZINA

- 25 A una disolución de 4-(3-fluoropirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,123 g, 0,621 mmol) en DCM (2 ml) enfriada

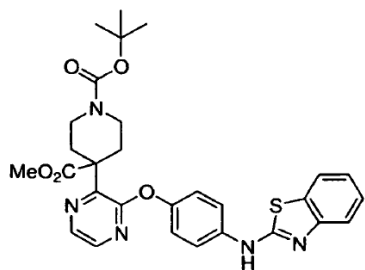
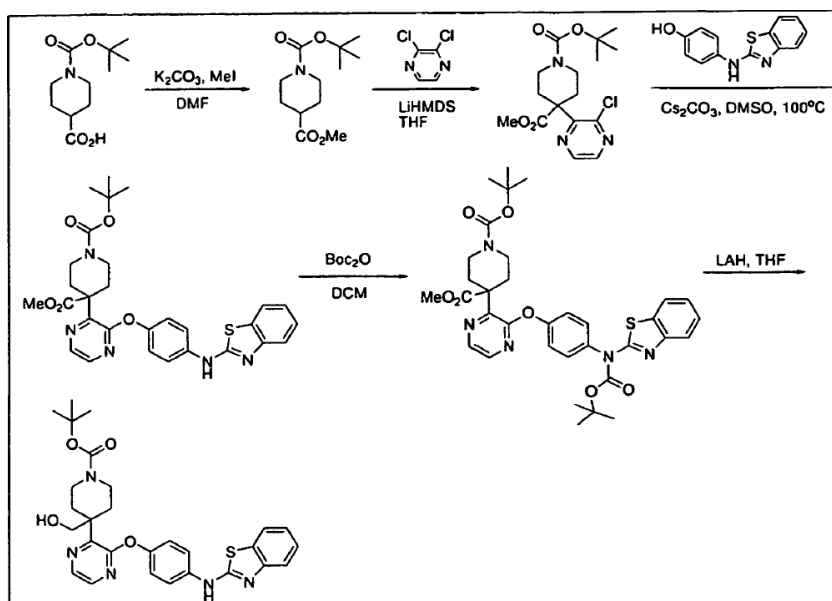
hasta 0°C se le añadió gota a gota DAST (0,164 ml, 1,241 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se extinguió la reacción con la adición gota a gota de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se reextrajo con DCM para producir el producto.



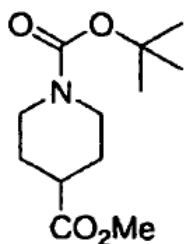
5 ETAPA 3: N-(4-(3-(4-FLUOROTETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

10 A una disolución de 2-fluoro-3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)pirazina (0,055 g, 0,275 mmol) y 4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenol (0,100 g, 0,412 mmol) en DMSO (0,9 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,179 g, 0,549 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 80°C durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre agua, salmuera y DCM. Se reextrajo la fase acuosa con DCM y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) la fase orgánica combinada y se concentró. La purificación mediante CCF en placa preparativa (5% de MeOH/DCM) produjo el producto. EM (ESI, ión pos.) m/z: 423,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

ESQUEMA 27

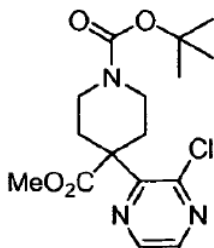


15 EJEMPLO 205: 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1,4-DICARBOXILATO DE 1-TERC-BUTILO Y DE 4-METILO



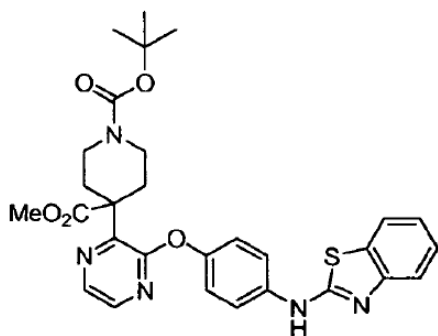
## ETAPA 1. PIPERIDIN-1,4-DICARBOXILATO DE 1-TERC-BUTILO Y DE 4-METILO

- 5 A una disolución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (10,50 g, 45,8 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió carbonato de potasio (6,33 g, 45,8 mmol) seguido por yodometano (3,42 ml, 55,0 mmol). Se agitó la reacción bajo N<sub>2</sub> a TA durante 3 h. Se vertió la reacción en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl saturado (2 X 150 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo (11,8 g, 48,5 mmol, rendimiento del 106%) como un aceite de color amarillo claro.



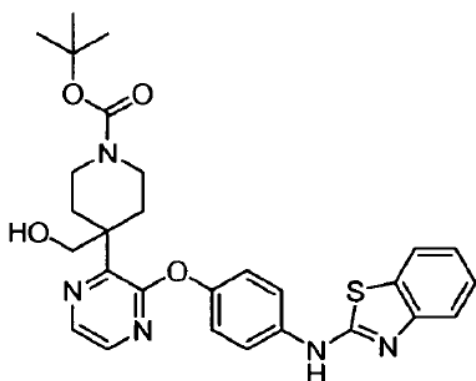
## 10 ETAPA 2. 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1,4-DICARBOXILATO DE 1-TERC-BUTILO Y DE 4-METILO

- 15 A un vial que contiene piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo (408 mg, 1,678 mmol) y 2,3-dicloropirazina (250 mg, 1,678 mmol) en THF (2,5 ml) a ta bajo N<sub>2</sub> se le añade gota a gota LiHMDS (1,678 ml, 1,678 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl saturado (10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación mediante ISCO (40 g de SiO<sub>2</sub>, 0-75% de EtOAc/Hexano) da 4-(3-cloropirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo (565 mg, 1,588 mmol, rendimiento del 95%) como un aceite incoloro transparente. [M+Na] = 378,0

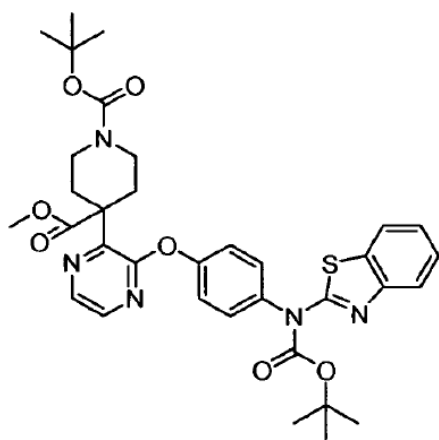


## 20 ETAPA 3. 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1,4-DICARBOXILATO DE 1-TERC-BUTILO Y DE 4-METILO

- 25 A un vial con 4-(3-cloropirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo (58 mg, 0,163 mmol), 4-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)fenol (39,5 mg, 0,163 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,326 mmol) bajo N<sub>2</sub> se le añade DMSO (1,0 ml). Se calienta la reacción hasta 100°C en un baño de aceite durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta ta, se añadió a H<sub>2</sub>O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se secaron (MgSO<sub>4</sub>) las fases orgánicas combinadas y se concentraron. Se purificó el residuo mediante RPHPLC para dar 4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo (36 mg, 0,064 mmol, rendimiento del 39,3%) como un sólido de color blanco. [M+1] = 562,1. Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

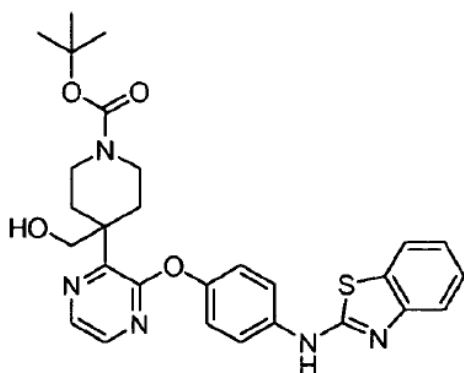


EJEMPLO 206. 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-4-(HIDROXIMETIL) PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO



5 ETAPA 1. 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-IL(TERC-BUTOXICARBONIL)AMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1,4-DICARBOXILATO DE 1-TERC-BUTILO Y DE 4-METILO

10 A una disolución de 4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo(266 mg, 0,474 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O, 1 M en THF (0,5 ml, 0,500 mmol). Tras 24 horas, se adsorbió la reacción bruta sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempacitada Redi-Sep® (12 g), eluyendo con del 0% al 50% de EtOAc en hexano, para proporcionar 4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo (122 mg, 0,184 mmol) como un aceite incoloro.

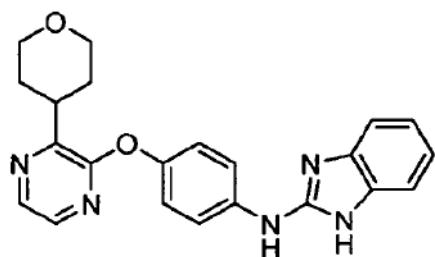
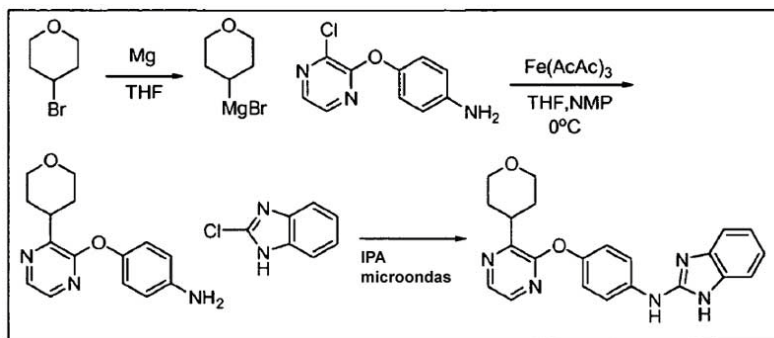


15 ETAPA 2. 4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-4-(HIDROXIMETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

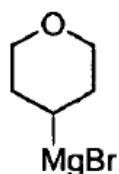
A una disolución enfriada en hielo de 4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y de 4-metilo (122 mg, 0,184 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió LAH, 2 M en THF (0,08 ml, 0,160 mmol). Tras agitar durante 16 horas, la CL-EM indica una mezcla de producto,

material de partida, material de partida deBoc y producto deBoc. Se trató la reacción con más LAH, 2 M en THF (0,09 ml). Tras 4 horas, la CL-EM muestra un pico principal que concuerda con el producto deseado menos Boc (m/z 534 MH+). Se extinguió la reacción con sal de Rochelle saturada y se diluyó con EtOAc (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (10 ml) y se concentraron las fases EtOAc combinadas a vacío. Se purificó el residuo de color marrón mediante HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) sobre una columna Phenomenex Gemini (5 micrómetros, C18, 110 Å, Axia, 100x50 mm) eluyendo a 90 ml/min. con un gradiente lineal del 10% al 80% de MeCN (0,1% de TFA) en agua (0,1% de TFA) a lo largo de 20 minutos para dar 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,2 mg) como una sal de TFA y sólido de color blanco tras la liofilización. EM (ESI, ión pos.) m/z: 534,0 (M+1).  $Cl_{50}$  (uM) ++++.

## 10 ESQUEMA 28



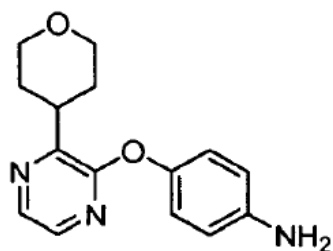
EJEMPLO 207. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-AMINA.



15

## ETAPA 1. BROMURO DE (TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)MAGNESIO

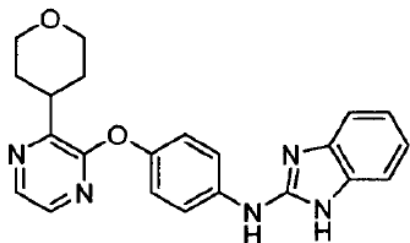
A una disolución de magnesio de Reike en THF a 0°C se le añadió 4-bromotetrahydro-2H-pirano (1,000 g, 6,06 mmol) para agitar durante 1 h para proporcionar bromuro de (tetrahydro-2H-piran-4-il)magnesio.



## 20 ETAPA 2. 4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA.

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 4-(3-cloropirazin-2-il)anilina (1,2276 g, 5,54 mmol) disuelta en una mezcla de THF (8,86 ml) y NMP (2,215 ml). Se añadió acetilacetato de hierro (III) (0,098 g, 0,277 mmol) y se llevó la temperatura hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de (tetrahydro-2H-piran-4-il)magnesio (8,31 ml, 6,65 mmol) a

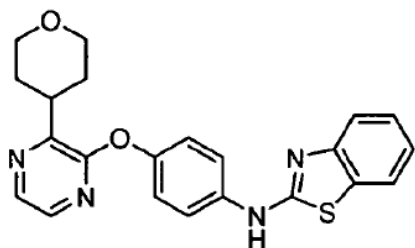
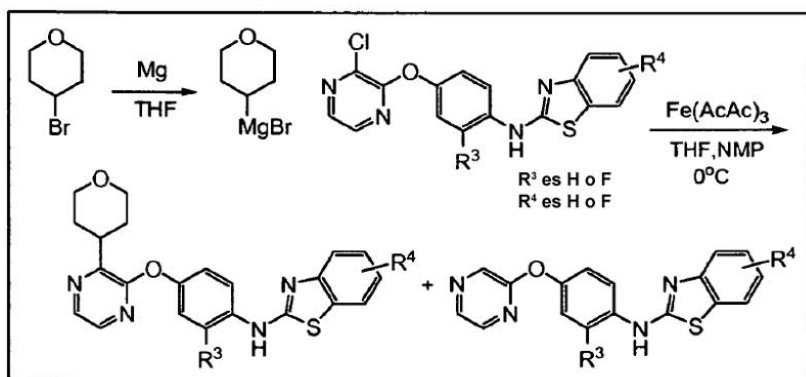
- 5 la mezcla de reacción. Tras completarse, se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amoníaco. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (120 g), eluyendo con un gradiente del 10% al 100% de EtOAc en hexano, para proporcionar 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina.



ETAPA 3. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-AMINA.

- 10 Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,1536 g, 0,566 mmol) y 2-clorobencimidazol (0,095 g, 0,623 mmol) en IPA. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 170°C durante 30 min. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Biotage (40S), eluyendo con un gradiente del 1% al 5% de MeOH en DCM, para proporcionar N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. EM (ESI, ión pos.) m/z: 388,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

15 ESQUEMA 29

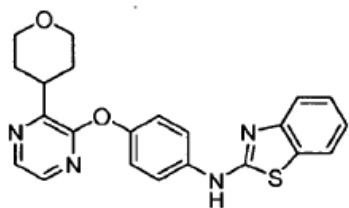


EJEMPLO 208. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA.



- 20 ETAPA 1. BROMURO DE (TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)MAGNESIO

A una disolución de magnesio de Reike en THF a 0°C se le añadió 4-bromotetrahidro-2H-pirano (1,000 g, 6,06 mmol) para agitar durante 1 h para proporcionar bromuro de (tetrahidro-2H-piran-4-il)magnesio.

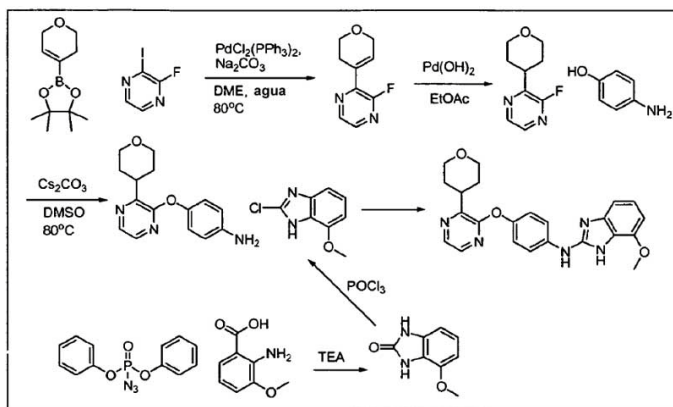


ETAPA 2. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA.

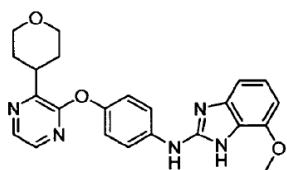
5 A un matraz de fondo redondo se le añadió N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina (0,3000 g, 0,846 mmol) disuelto en una mezcla de THF (1,353 ml) y NMP (0,338 ml). Se añadió acetilacetonato de hierro (III) (0,015 g, 0,042 mmol) y se llevó la temperatura hasta 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de (tetrahidro-2H-piran-4-il)magnesio (3,70 ml, 2,96 mmol) a la reacción. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio sat. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. CL mostró la formación de N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina y N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Biotage (40S), eluyendo con un gradiente del 1% al 5% MeOH en DCM, para proporcionar N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina. EM (ESI, ión pos.) m/z: 405,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

10

ESQUEMA 30

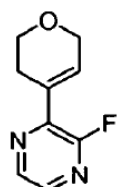


15



EJEMPLO 209. BENZO[D]IMIDAZOL-2-AMINA.

7-METOXI-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-1H-



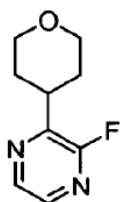
20 ETAPA 1. 2-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-3-FLUOROPIRAZINA.

25

A un vial para microondas de vidrio se le añadieron 2-fluoro-3-yodopirazina (1,6485 g, 7,36 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,319 g, 11,04 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,413 g, 0,589 mmol) y carbonato de sodio (3,90 g, 36,8 mmol) en DME (19,63 ml) y agua (4,91 ml) para agitar a 80°C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se lavó el extracto orgánico con agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a

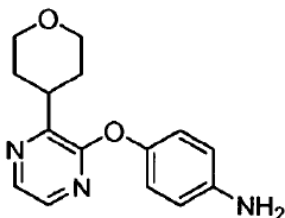


través de una columna de gel de sílice preempaquetada Biotage (40S), eluyendo con un gradiente del 10% al 100% de EtOAc en hexano, para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluoropirazina.  $[M+H] = 181,1$ .



#### ETAPA 2. 2-FLUORO-3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZINA.

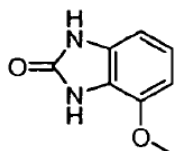
- 5 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluoropirazina (1,1754 g, 6,52 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,458 g, 0,652 mmol) en EtOAc (21,75 ml). Se lavó el matraz de fondo redondo con argón y después se colocó a vacío tres veces. Entonces se fijó un globo de hidrógeno a la reacción. Tras agitar durante la noche, se filtró la reacción a través de Celite para proporcionar 2-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazina.  $[M+H] = 183,1$ .



10

#### ETAPA 3. 4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA.

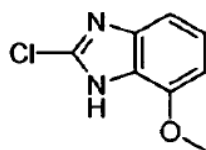
- 15 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazina (1,1147 g, 6,12 mmol), 4-aminofenol (0,801 g, 7,34 mmol) y carbonato de cesio (5,98 g, 18,35 mmol) en DMSO (20,39 ml) en DMSO a 110°C para agitar durante la noche. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se lavó el extracto orgánico con disolución de cloruro de sodio al 50%, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Biotage (40M), eluyendo con un gradiente del 1% al 5% MeOH en DCM, para proporcionar 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina.  $[M+H] = 272,1$ .



20

#### ETAPA 4. 4-METOXI-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2(3H)-ONA.

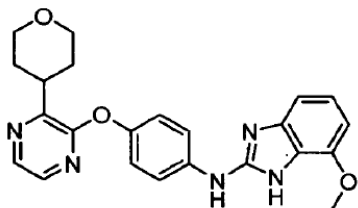
- 25 A un matraz de fondo redondo se le añadieron ácido 2-amino-3-metoxibenzoico (2,2705 g, 13,58 mmol), fosforazidato de difenilo (3,51 ml, 16,30 mmol) y trietilamina (3,79 ml, 27,2 mmol) en THF para agitar a 80°C. Tras completarse se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a DCM. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se observó que se formó un precipitado de color blanco durante la extracción. Se filtró el sólido para proporcionar 4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.  $[M+H] = 165,0$ .



#### ETAPA 5. 2-CLORO-7-METOXI-1H-BENZO[D]IMIDAZOL.

- 30 A un matraz de fondo redondo se le añadió 4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (1,8163 g, 11,06 mmol). Se añadió  $\text{POCl}_3$  (1,031 ml, 11,06 mmol) y se llevó la reacción a reflujo. Tras completarse, se eliminó el  $\text{POCl}_3$  mediante evaporación. Se llevó el residuo a DCM. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM. Se lavó el extracto orgánico con disolución sat. de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se

secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol. [M+H] = 182,9.



5 ETAPA 6. 7-METOXI-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-AMINA.

10 Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)anilina (0,2573 g, 0,952 mmol) y 2-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol (0,312 g, 1,142 mmol) en IPA. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 170°C durante 30 min. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Biotage (40S), eluyendo con un gradiente del 10% al 80% de EtOAc en hexano, para proporcionar 1-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. EM (ESI, ión pos.) m/z: 507,1 (M+1).

TABLA (VIII A): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 210 A 219

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Nombres IUPAC	EM (M+1)
210	 racémico	+++++	(rac)-3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona	413
211		+++++	4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo	426
212		+++++	4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo	463
213		+++++	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	417
214		+++++	6-fluoro-N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	423

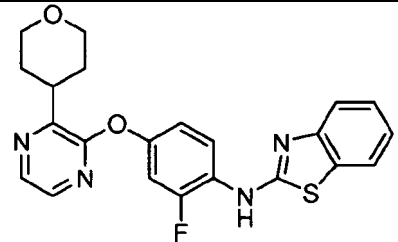
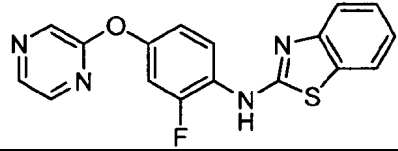
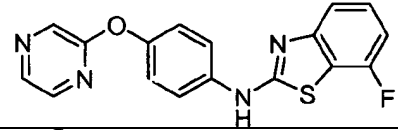
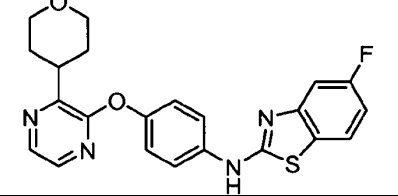
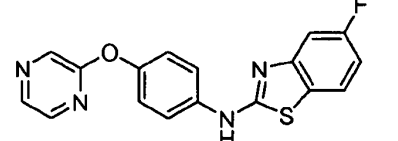
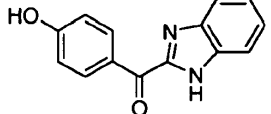
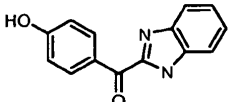
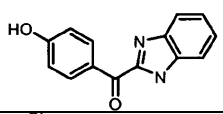
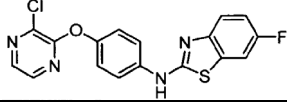
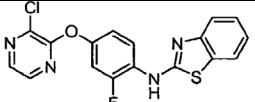
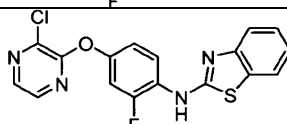
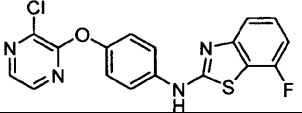
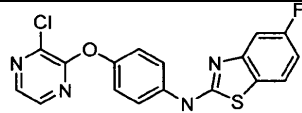
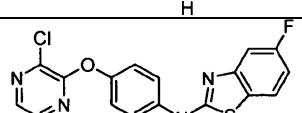
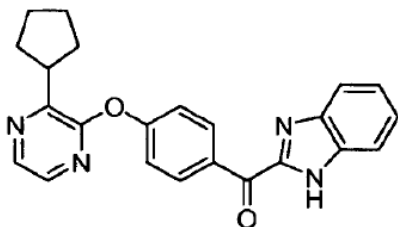
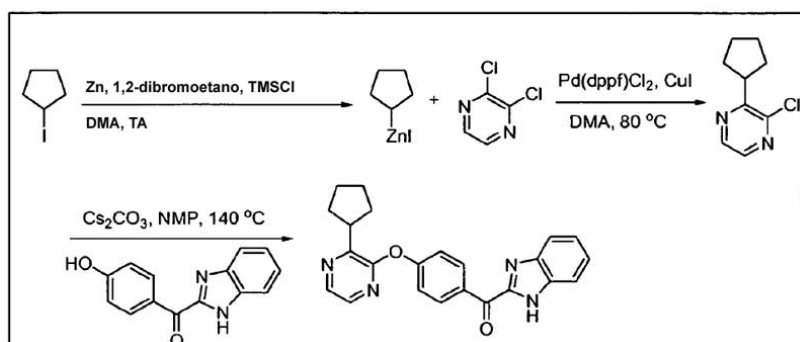
215		+++++	N-(2-fluoro-4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-iloxy)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	423
216		+	N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-iloxy)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	339
217		+	7-fluoro-N-(4-(pirazin-2-iloxy)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	339
218		+++++	5-fluoro-N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazin-2-iloxy)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	423
219		+	5-fluoro-N-(4-(pirazin-2-iloxy)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina	339

TABLA (VIII B): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 210 A 219

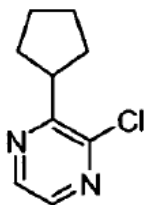
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
210	18	Reacción realizada a 140°C	
211	23	disminuir la temperatura de calentamiento hasta 60°C	
212	24	disminuir la temperatura de calentamiento hasta 60°C	Igual
213	25	Igual	
214	30	Igual	
215	30	Igual	
216	30	Igual	

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
217	30	Igual	
218	30	Igual	
219	30	Igual	

## ESQUEMA 31



## EJEMPLO 220: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-CICLOPENTILPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



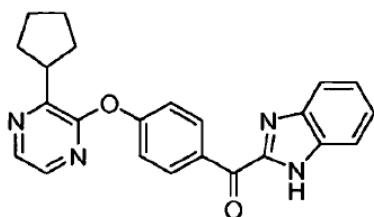
5

## ETAPA 1. 2-CLORO-3-CICLOPENTILPIRAZINA

A una suspensión de polvo de zinc (2,00 g, 30,6 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de cloruro de trimetilsililo y 1,2-dibromoetano (7:5, v/v, 0,95 ml de volumen total) a lo largo de 5 minutos. Se agitó la mezcla durante 15 min. antes de añadir gota a gota yoduro de ciclopentilo (5,00 g, 25,5 mmol) a lo largo de 15 min. Se agitó esta mezcla durante 15 min. adicionales y después se añadió mediante jeringuilla a lo largo de 5 min. a una mezcla de yoduro de cobre (I) (0,30 g, 1,60 mmol), dicloro(1,1-bis(difenilfosinoferroceno))paladio (II) (0,65 g, 0,80 mmol) y 2,3-dicloropirazina (1,66 ml, 16,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) bajo atmósfera de argón. Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 7 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separaron las fases resultantes y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1x). Se lavaron los extractos combinados con agua (2x), cloruro de sodio acuoso saturado (1x), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice para dar 2-cloro-3-ciclopentilpirazina.

10

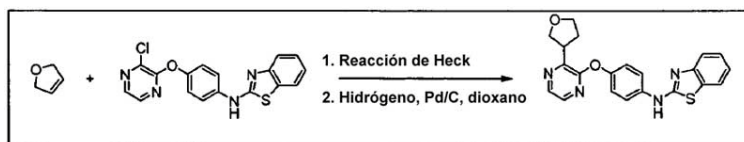
15



## ETAPA 2. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-CICLOPENTILPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

Se calentó una mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (0,98 g, 4,11 mmol), carbonato de cesio (1,34 g, 4,11 mmol) y 2-cloro-3-ciclopentilpirazina (0,38 g, 2,05 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) bajo argón hasta 140°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases resultantes y se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 N (2x), cloruro de sodio acuoso saturado (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía de gel de sílice para dar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)metanona. EM (ESI, ión pos.) m/z: 385,2 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) ++++.

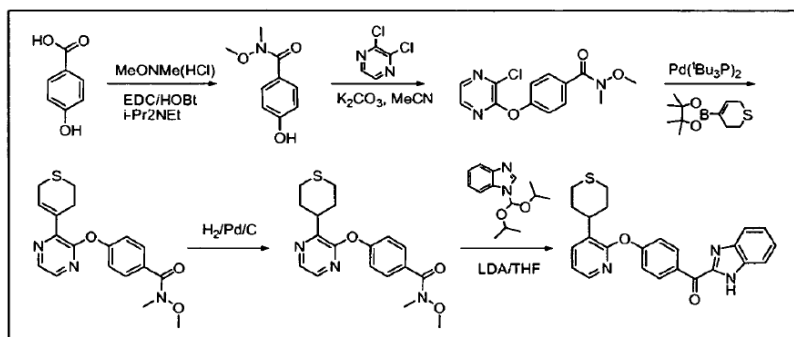
## 10 ESQUEMA 32

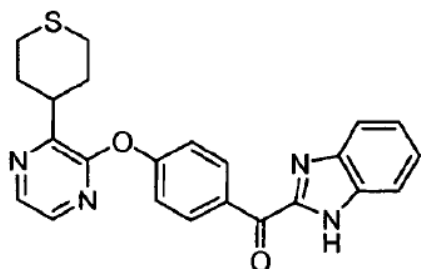


## EJEMPLO 221. N-(4-(3-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

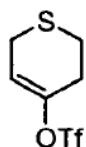
Se selló una mezcla de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina (0,600 g, 1,691 mmol), 2,5-dihidrofuran (1,25 ml, 16,53 mmol, Aldrich), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (0,092 g, 0,180 mmol, Strem) y N-metildiciclohexilamina (0,700 ml, 3,30 mmol, Aldrich) en DMF (5 ml) bajo argón en un recipiente de reacción para microondas de 20 ml y se calentó a 80°C térmicamente durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en dioxano. A la disolución se le añadió paladio al 10% sobre carbono, húmedo (0,178 g, 0,167 mmol) y se evacuó la mezcla y se purgó con hidrógeno (1 atm) y se agitó la reacción a ta. Tras completarse la conversión se diluyó la mezcla con MeOH, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco, (80 gramos)) eluyendo con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0:1 → 3:97) para dar material impuro. Se concentraron las fracciones que contenían producto y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Gilson; columna Gemini-NX 10μ C18 110A AXIA, 100 x 50 mm) eluyendo con el 0,1% de TFA-H<sub>2</sub>O:el 0,1% de TFA en CH<sub>3</sub>CN (9:1 → 1:9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío para dar un sólido. Se disolvió el residuo en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX II eluyendo con MeOH y después con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH para dar un sólido cristalino de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z: 391,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

## ESQUEMA 33



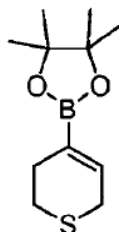


EJEMPLO 222: 1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-TIOPIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



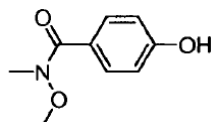
5 ETAPA 1: TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 3,6-DIHIDRO-2H-TIOPIRAN-4-ILO

A una disolución con agitación de dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (5,0 g, 43,0 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió gota a gota LDA (25,8 ml, 51,6 mmol). Tras agitar durante 1 h, se añadió una disolución de 2-(N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)amino)-5-cloropiridina (17,74 g, 45,2 mmol) en THF (50 ml). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante la noche, se extinguió mediante NH<sub>4</sub>Cl saturado, se extrajo con éter (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante (0-10% de EtOAc/Hexanos) para dar el aceite de color amarillo. EM [M+1]: 249,2.



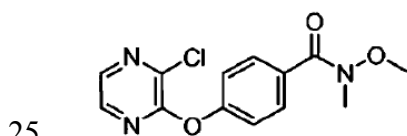
15 ETAPA 2: 2-(3,6-DIHIDRO-2H-TIOPIRAN-4-IL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO

Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo (4,5 g, 18,13 mmol), 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,90 g, 27,2 mmol), acetato de potasio (5,34 g, 54,4 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (1,480 g, 1,813 mmol) en p-dioxano/H<sub>2</sub>O (10:1, 22 ml) a 100°C en 24 h, se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante ISCO (0-10% de EtOAc/Hexanos) para dar el aceite de color amarillo. EM [M+1]: 227,1.



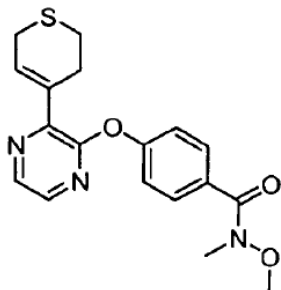
20 ETAPA 3: 4-HIDROXI-N-METOXI-N-METILBENZAMIDA

Se agitó una mezcla de ácido 4-hidroxibenzoico (20,29 g, 147 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (21,49 g, 220 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (77 ml, 441 mmol), HOBt (22,50 g, 147 mmol) y EDC (33,8 g, 176 mmol) en DMF (100 ml) a TA en 24h. Se añadió H<sub>2</sub>O, se extrajo con éter (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante ISCO (40% de EtOAc/Hexanos) para dar el compuesto del título. EM [M+1]: 182,1.



25 ETAPA 4: 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)-N-METOXI-N-METILBENZAMIDA

Se calentó una mezcla de 4-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (6,50 g, 35,9 mmol), 2,3-dicloropirazina (6,95 g, 46,6 mmol) y carbonato de potasio (12,40 g, 90 mmol) en acetonitrilo (70 ml) a reflujo en 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se concentró, se llevó a H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante ISCO (50% de EtOAc/Hexanos) para dar el compuesto del título. EM [M+1]: 294,1.

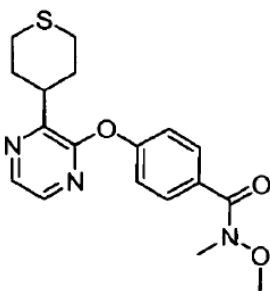


5

ETAPA 5: 4-(3-(3,6-DIHIDRO-2H-TIOPIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)-N-METOXI-N-METILBENZAMIDA

Se calentó una mezcla de 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,4 g, 4,77 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-tiopian-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,132 g, 5,01 mmol), carbonato de potasio (1,976 g, 14,30 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (0,244 g, 0,477 mmol) en p-dioxano/H<sub>2</sub>O (10:1, 11 ml) hasta 120°C en 4 h, se enfrió, se llevó a H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante ISCO (50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título. EM [M+1]: 358,1.

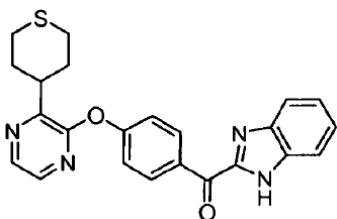
10



ETAPA 6: N-METOXI-N-METIL-4-(3-(TETRAHIDRO-2H-TIOPIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)BENZAMIDA

Se hidrogenó una disolución de 4-(3-(3,6-dihidro-2H-tiopian-4-il)pirazin-2-iloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida (0,500 g, 1,399 mmol) en MeOH (10 ml) a TA en Pd al 10%/C (0,200 mg) en 72h. Se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado y se purificó mediante ISCO (3% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título. EM [M+1]: 360,1.

15



20

ETAPA 7: 1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-TIOPIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

Se calentó una mezcla de 1H-benzo[d]imidazol (0,039 g, 0,334 mmol), triisopropoximetano (0,529 g, 2,78 mmol), ácido benzenosulfónico (2,200 mg, 0,014 mmol) en tolueno (5 ml) a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se neutralizó con diisopropilamina (0,1 ml), se concentró hasta la sequedad y se diluyó con 1 ml THF. Se añadió la disolución anterior a una mezcla con agitación de N-metoxi-N-metil-4-(3-(tetrahidro-2H-tiopian-4-il)pirazin-2-iloxi)benzamida (0,100 g, 0,278 mmol) en THF (3 ml). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C y se añadió gota a gota LDA (0,167 ml, 0,334 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche, se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl saturado, se extrajo con EtOAc (3X), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante ISCO (0-5% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 416,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

25

30

TABLA (IXA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA EL EJEMPLO 223

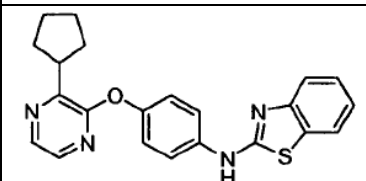
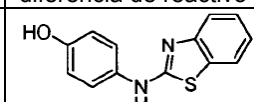
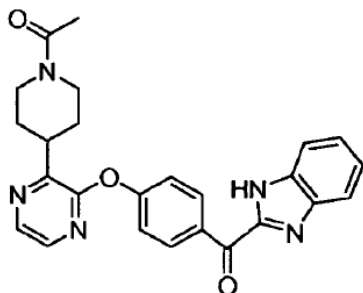
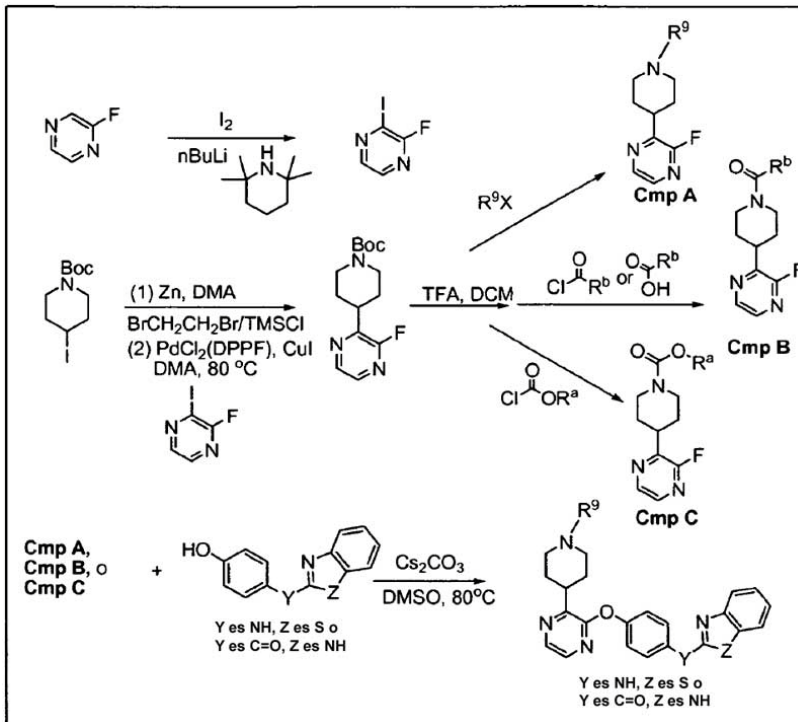
Ej. n.º	Estructura	CI50 (µM)	Nombres IUPAC	EM
223		+++++	N-(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)benzo[ d]tiazol-2-amina	389

TABLA (IXB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DEL EJEMPLO 223

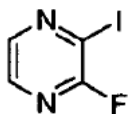
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	diferencia de reactivo
223	30	120°C	

ESQUEMA 34



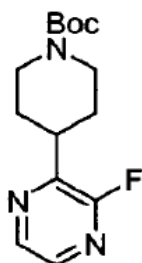
- 5 EJEMPLO 224: 1-(4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA.





## ETAPA 1. 2-FLUORO-3-YODOPIRAZINA

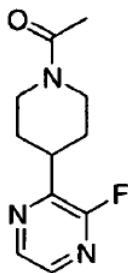
5 Se cargó una disolución de butil-litio (2,5 M en hexano, 881 ml, 2,01 mol) y 1,5 l de THF seco en un matraz de fondo redondo de 5,0 l secado con llama. Se enfrió el matraz hasta -50°C y se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (312,0 ml, 2,20 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 0°C sin quitar el baño frío y se mantuvo a esa temperatura durante 20 min. Entonces se enfrió la reacción hasta -78°C y se añadió gota a gota 2-fluoropirazina (180 g, 1,84 mol) en 150 ml de THF. Se mantuvo la mezcla a -78°C durante 5 min. Se añadió gota a gota yodo (464 g, 1,84 mol) en 500 ml de THF y se mantuvo la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h. Se extinguió la reacción con la adición de 250 ml de HCl concentrado, 250 ml de MeOH y 250 ml de THF a -78°C. Entonces se retiró el baño frío y se añadió bisulfito de sodio acuoso para deshacerse de trazas de yodo sin reaccionar. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con agua y se ajustó a pH 8. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3X 1,5 l). Se secó la fase de acetato de etilo combinada sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (sílice: 100-200 de malla, disolvente: 10% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.



## ETAPA 2: 4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO.

20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno se cargaron DMA seco (1 ml), polvo de zinc (0,430 g, 6,58 mmol). Se agitó la mezcla a TA mientras se añadió lentamente una mezcla de clorotrimetilsilano (0,07 ml, 0,553 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,05 ml, 0,580 mmol). Se envejeció la suspensión espesa resultante durante 15 min. Se añadió lentamente una disolución de N-boc-4-yodo-piperidina (1,65 g, 5,30 mmol) en DMA (2,6 ml) a la mezcla anterior. Se hizo reaccionar una suspensión espesa de zinc exotérmicamente con la adición gradual del yodo. Tras agitar durante 30 min., se enfrió la disolución lechosa resultante hasta TA y se usó directamente en la siguiente etapa.

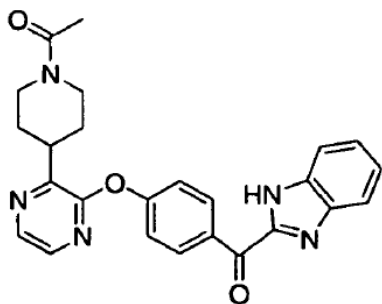
25 En un matraz secado en horno se cargaron 2-fluoro-3-yodopirazina (0,829 g, 3,70 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) con diclorometano (0,091 g, 0,111 mmol), yoduro de cobre (I) (0,042 g, 0,222 mmol) y DMA (3 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas alternas de vacío/nitrógeno. Se filtró la disolución de yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)zinc (II) (1,951 g, 5,18 mmol) de la etapa anterior en la mezcla. Se desgasificó una vez más y después se calentó hasta 80°C con agitación durante 16 h. Tras enfriar hasta TA, se trató la mezcla de reacción con metil terc-butil éter (13 ml) y NH<sub>4</sub>Cl 1 N (13 ml). Se repartió la fase orgánica entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl 1 N y se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se sometió el material bruto a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 20% de EtOAc en hexano, para proporcionar 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color naranja. EM (ESI, ión pos.) m/z: 226,0 (M-56).



## ETAPA 3. 1-(4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA.

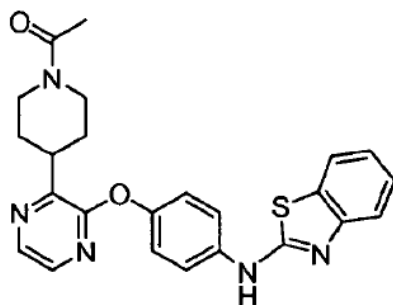
A 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,658 g, 2,34 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético, al 99% (1,39 ml, 18,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se evaporó el disolvente y al residuo se le añadió DCM y después se evaporó. Se repitió el proceso dos veces. Se redisolvió el residuo en DCM y se trató con NaHCO<sub>3</sub> sólido. Se agitó la mezcla durante 1 h, se filtró y se concentró. Se usó directamente el aceite de color naranja en la siguiente etapa.

A 2-fluoro-3-(piperidin-4-il)pirazina (0,311 g, 1,716 mmol) disuelta en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,286 ml, 2,06 mmol), después cloruro de acetilo, calidad para reactivo (0,134 ml, 1,89 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, después se repartió entre DCM y agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 1-(4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z: 224,0 (M-56).



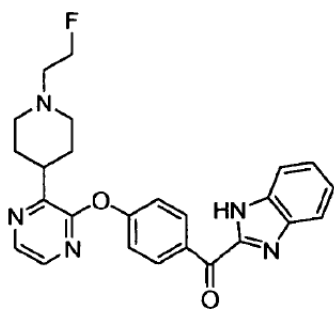
#### ETAPA 4. 1-(4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA.

Se calentó la mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (0,16 g, 0,67 mmol), 1-(4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (0,1 g, 0,45 mmol) y carbonato de cesio (0,22 g, 0,67 mmol) en DMSO (1,5 ml) a 80°C durante 20 h. Tras enfriar hasta TA, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2X) y se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 100% de EtOAc en hexano, después el 5% de MeOH en EtOAc, para proporcionar 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) m/z: 442,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

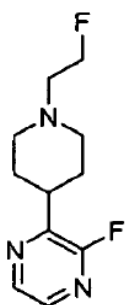


#### EJEMPLO 225: 1-(4-(3-(4-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA.

Se calentó la mezcla de 4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenol (91 mg, 0,38 mmol), 1-(4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (56 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0,38 mmol) en DMSO (0,85 ml) a 80°C durante 16 h. Tras enfriar hasta TA, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2X) y se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 100% de EtOAc en hexano, después el 3% de MeOH en EtOAc, seguido por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Germini C 18 5 uM, el 0,1% de TFA en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, gradiente del 10% al 100% a lo largo de 15 min., después se neutralizó con resina de carbonato de Si, para proporcionar 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il) como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 445,9 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.



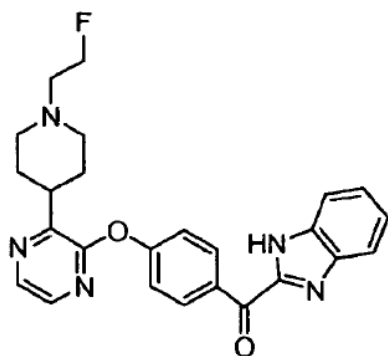
EJEMPLO 226: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(1-(2-FLUOROETIL)PIPERIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA.



5 ETAPA 1. 2-FLUORO-3-(1-(2-FLUOROETIL)PIPERIDIN-4-IL)PIRAZINA.

En un vial para microondas de vidrio que contenía 2,2,2-trifluoroacetato de 2-fluoro-3-(piperidin-4-il)pirazina (0,2 g, 0,68 mmol), carbonato de cesio (0,12 ml, 1,5 mmol) se añadieron tosilato de 2-fluoroetilo (0,22 ml, 1,0 mmol) y acetonitrilo (2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas modelo Discover® (CEM, Matthews, NC) a 120°C durante 10 min. (300 vatios, característica Powermax activada), después a la misma temperatura durante otros 10 min. CL-EM mostró formación del producto deseado 104960-15-1.

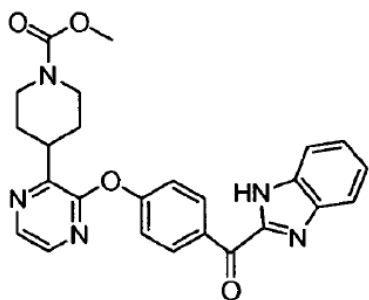
10 Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (3X) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.



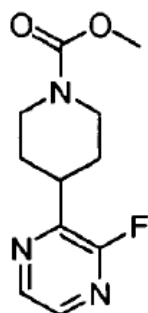
15 ETAPA 2. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(1-(2-FLUOROETIL)PIPERIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA.

Se calentó la mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (78 mg, 0,326 mmol), 2-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)pirazina (37 mg, 0,163 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,326 mmol) en DMSO (0,5 ml) a 80°C durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (3X) y se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 100% de EtOAc en hexano, seguido por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Gemini, 10 micrómetros, C 18, 110 Å, 150 x 30 mm, el 0,1% de TFA en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, gradiente del 5% al 95% a lo largo de 15 min. después se neutralizó para proporcionar (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenilo) como sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 446,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

20  
25



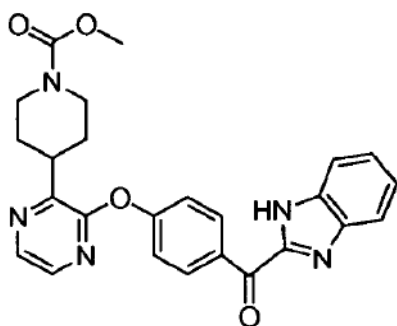
EJEMPLO 227: 4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE METILO.



5 ETAPA 1. 4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE METILO.

A 2,2,2-trifluoroacetato de 2-fluoro-3-(piperidin-4-il)pirazina (0,2 g, 0,68 mmol) disuelto en DCM (2,5 ml) se le añadieron trietilamina (0,24 ml, 1,7 mmol) y cloroforniato de metilo (63 ul, 0,81 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA bajo N<sub>2</sub> durante 2 h.

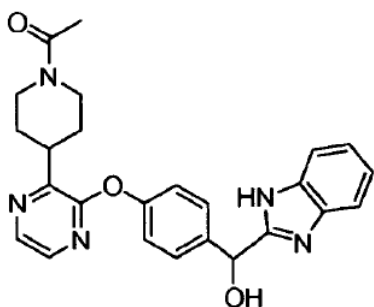
10 Se repartió la mezcla de reacción entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y DCM. Se reextrajo la fase acuosa con DCM (3X) y se lavó la fase de DCM combinada con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo como aceite de color naranja. EM (ESI, ión pos.) m/z: 240,1 (M+1).



ETAPA 2. 4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE METILO.

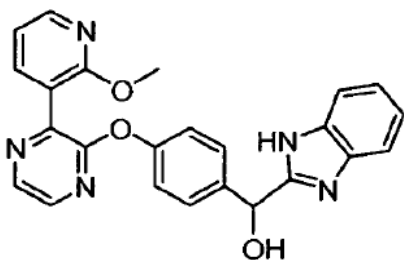
15 Se calentó la mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (112 mg, 0,468 mmol), 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (56 mg, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (153 mg, 0,468 mmol) en DMSO (0,8 ml) a 80°C durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (3X) y se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (12 g), eluyendo con un gradiente del 0% al 100% de EtOAc en hexano, para proporcionar 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo como sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 458,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

20

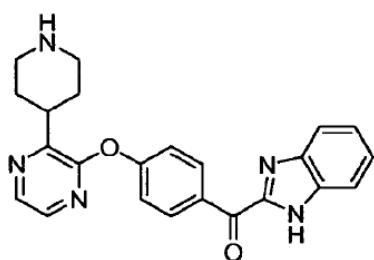


EJEMPLO 228: 1-(4-(3-(4-((1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(HIDROXI)METIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

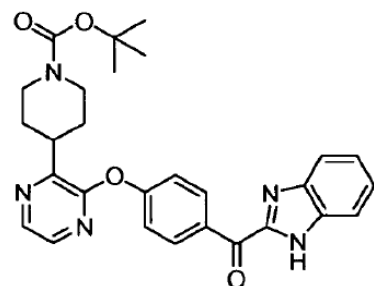
- 5 A la disolución de 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (100 mg, 0,23 mmol) en THF (4,5 ml) se le añadió hidróxido de paladio, al 20% en peso de Pd (en base seca) sobre carbono, húmedo, Degussa tipo e101 ne/w (31,8 mg, 0,045 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA bajo 1 atm de H<sub>2</sub> durante 40 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con THF. Se lavó el filtrado con una mezcla NaOH 1 N y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y MeOH (3X) y se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Gemini, 10 micrómetros, C18, 110 Å, 150 x 30 mm, el 0,1% de TFA en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, gradiente del 5% al 95% a lo largo de 15 min. después se neutralizó para proporcionar 1-(4-(3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 444,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.
- 10



- 15 EJEMPLO 229: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(2-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANOL  
Igual que el ejemplo anterior para proporcionar el compuesto. EM (ESI, ión pos.) m/z: 426,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

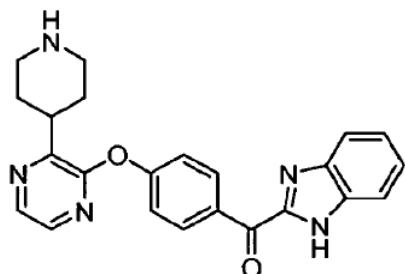


EJEMPLO 230: (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(PIPERIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA



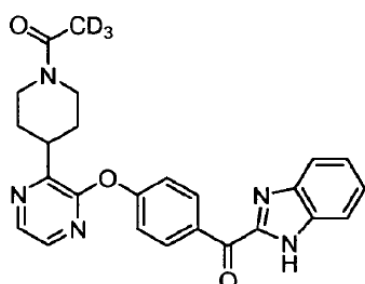
- 20 ETAPA 1. 4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

- 5 A un vial a presión de 350 ml se le añade 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,711 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (417 mg, 1,280 mmol) y (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (305 mg, 1,280 mmol) y N-metilpirolidinona (1,3 ml). Se calentó la reacción en el microondas a 150°C durante 1 h. Se añadió la reacción a un matraz que contenía H<sub>2</sub>O (20 ml) con agitación rápida. Se filtró la suspensión espesa resultante y se lavó la torta de filtro sólida con H<sub>2</sub>O (3 x 5 ml). Se purificó el sólido mediante ISCO (40 g de SiO<sub>2</sub>, el 0-20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color marrón.



ETAPA 2. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(PIPERIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

- 10 A un matraz que contiene 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,460 mmol) se le añaden cloroformo (5 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,709 ml, 9,21 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 18 h. Se concentró la disolución, seguido por eliminación azeotrópica de ácido trifluoroacético residual mediante concentración en tolueno (5 ml X 2). Se eliminó la base de la sal bruta mediante disolución en MeOH y aplicación en una columna de intercambio iónico Bondesil-SCX de 5 g. La elución del producto con NH<sub>3</sub> en MeOH (2,0 M) y la concentración de las fracciones que contienen producto dan (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona como un sólido de color marrón. EM (ESI, ión pos.) m/z: 400,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.
- 15

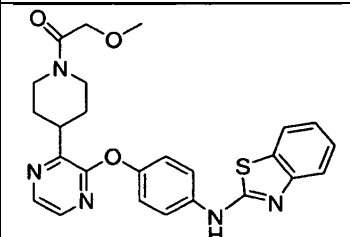
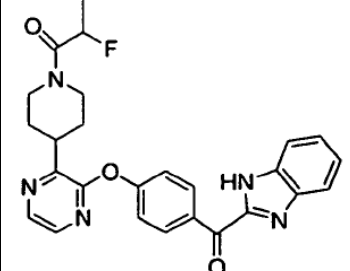
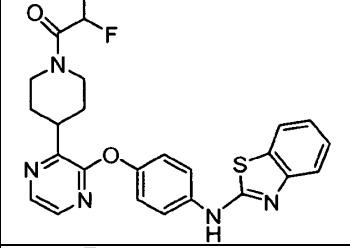
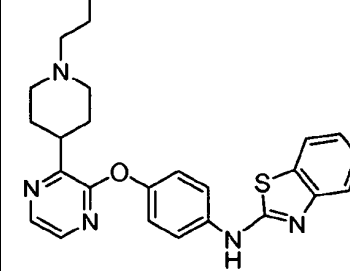
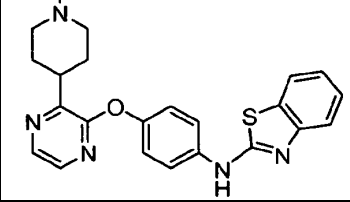
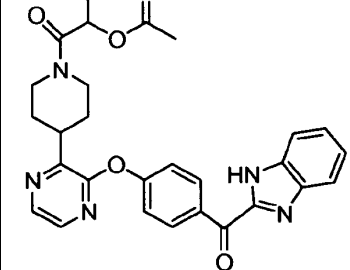


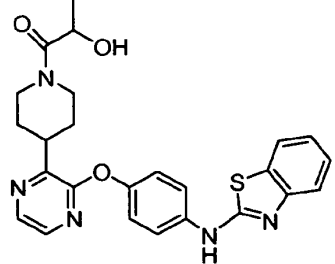
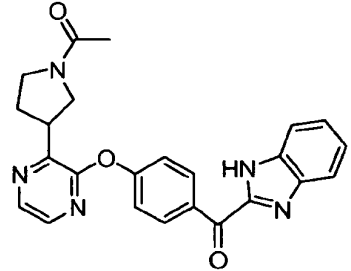
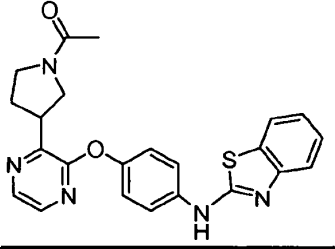
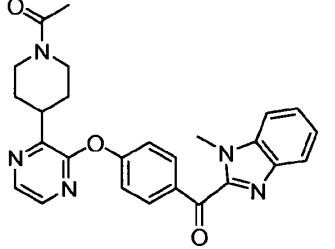
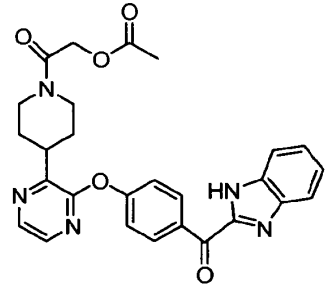
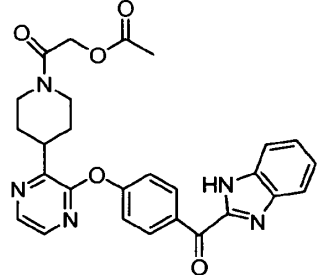
- 20 EJEMPLO 231: 1-(4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)PERDEUTEROETANONA

- A un matraz que contiene (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona (60 mg, 0,150 mmol) se le añaden diclorometano (2 ml), trietilamina (0,021 ml, 0,150 mmol), ácido trideuteroacético (10,16 ml, 0,180 mmol) y HATU (57,1 mg, 0,150 mmol). Tras agitar durante 16 horas, se concentró la reacción y se llevó a un mínimo de MeOH. Se purificó la disolución mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)perdeuteroetana como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 445,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.
- 25

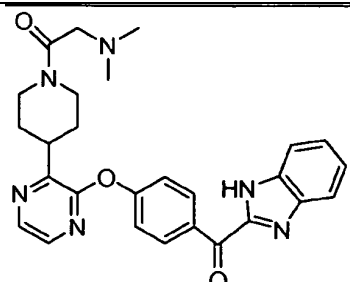
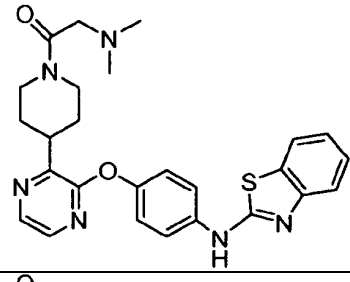
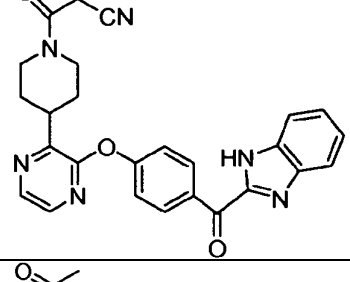
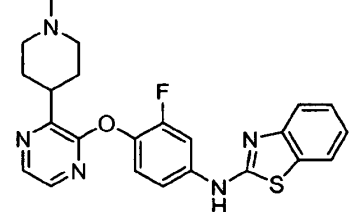
TABLA (XA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 232 A 248

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Nombres IUPAC	EM
232		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona	472

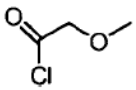
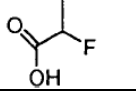
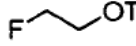
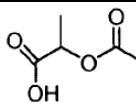
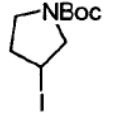
Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Nombres IUPAC	EM
233		+++++	1-(4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona	476
234		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona	474
235		+++++	1-(4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona	478,1
236		+++++	N-(4-(3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]thiazol-2-amina	450,0
237		+++++	N-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]thiazol-2-amina	418,1
238		+++++	acetato de 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo	514,1

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Nombres IUPAC	EM
239		+++++	1-(4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona	476,1
240		+++++	1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona	428,1
241		+++++	1-(3-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona	432,0
242		+++++	1-(4-(3-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona	456,0
243		+++++	2-metoxi-1-(4-(3-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona	486,0
244		+++++	acetato de 2-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilo	500,1



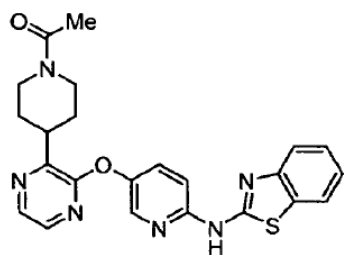
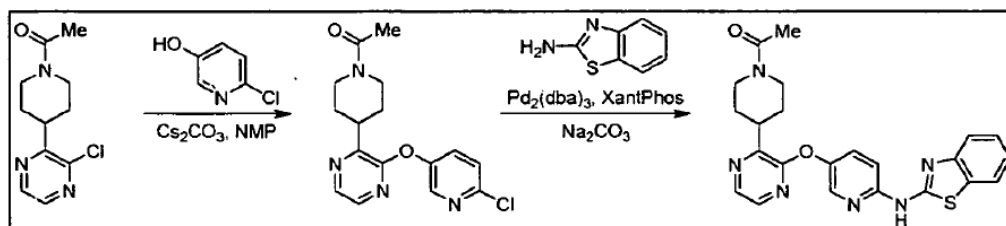
Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Nombres IUPAC	EM
245		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamin)etanona	485,1
246		+++++	1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamin)etanona	489,0
247		+++++	3-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	467,1
248		+++++	1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)-2-fluorofenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona	464,4

TABLA(XB) A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 232 A 248:

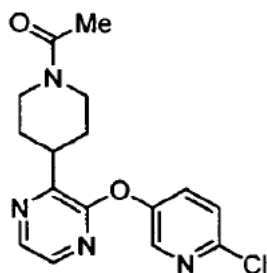
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
232 y 233	33	Igual	
234 y 235	33	Hexafluorofosfato de O-(-7-azabenzotriazol-1-il)-N',N',N',N'-tetrametiluronio y Et <sub>3</sub> N	
236	33	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, microondas, 120°C	
237	33	AcOH, NaBH(OAc) <sub>3</sub>	HCHO
238 y 239	33	Hexafluorofosfato de O-(-7-azabenzotriazol-1-il)-N',N',N',N'-tetrametiluronio y Et <sub>3</sub> N	
240 y 241	33	Igual	

Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
242	4	Igual	
243	4	Igual	
244	33	Igual	
245 y 246	33	Igual	
247	33	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N',N',N',N'-tetrametiluronio y Et <sub>3</sub> N	
248	5, 33	Reacción calentada hasta 150°C (esquema 5). Reacción calentada hasta 140°C (esquema 32).	

ESQUEMA 35

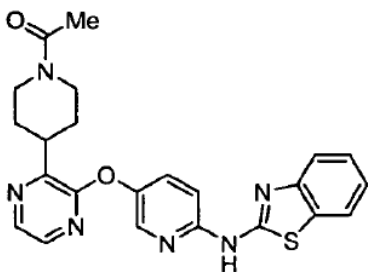


5 EJEMPLO 249. 1-(4-(3-(6-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-ILOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



## ETAPA 1. 1-(4-(3-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

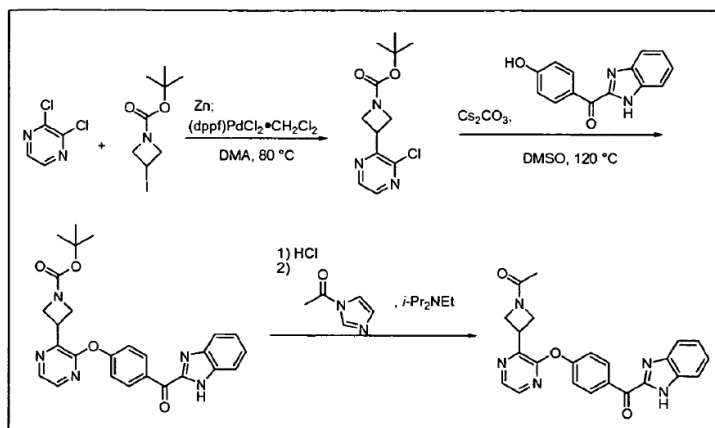
5 A una mezcla de carbonato de cesio (0,505 g, 1,55 mmol), 1-(4-(3-cloropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (0,129 g, 0,538 mmol) y 6-cloropiridin-3-ol (0,140 g, 1,08 mmol) se le añadió NMP (2 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción y se calentó hasta 130°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua (1 x), salmuera (1 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (del 50% al 100% de EtOAc (10% de MeOH) en hexanos) dio 1-(4-(3-(6-cloropiridin-3-iloxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) m/z: 333,2 (M+1).

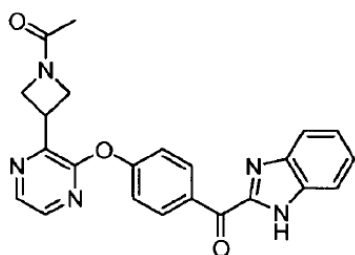


10 ETAPA 2. 1-(4-(3-(6-(BENZO[D]TIAZOL-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-ILOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

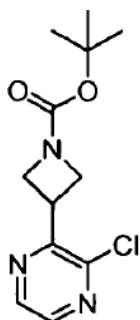
15 A una mezcla de tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (0,021 g, 0,023 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,081 g, 0,76 mmol), 9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diilbis(difenilfosfina) (0,040 g, 0,069 mmol), benzo[d]tiazol-2-amina (0,110 g, 0,732 mmol) y 1-(4-(3-(6-cloropiridin-3-iloxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (0,182 g, 0,547 mmol) se le añadió PhMe (3 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción y se calentó hasta 100°C durante 40 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua (1 x), salmuera (1 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (del 10% al 80% de EtOAc (10% de MeOH) en hexanos) dio 1-(4-(3-(6-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 447,2 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) ++.

20 ESQUEMA 36



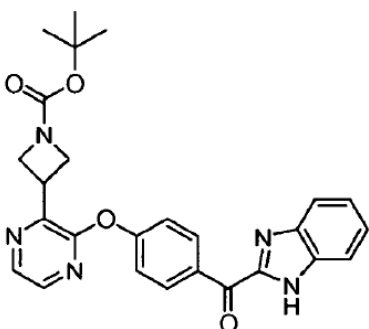


EJEMPLO 250: 1-(3-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)AZETIDN-1-IL)ETANONA



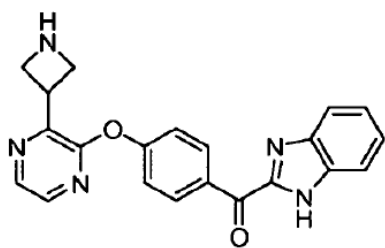
## ETAPA 1. 3-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)AZETIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

- 5 A un matraz de 25 ml secado con llama con polvo de zinc (217 mg, 3,31 mmol) y N,N-dimetilacetamida (2 ml) se le añadieron clorotrimetilsilano (33,5  $\mu$ l, 0,265 mmol) y 1,2-dibromoetano (22,83  $\mu$ l, 0,265 mmol). Se agitó la suspensión espesa resultante durante 15 min., después se añadió 3-yodoazetidn-1-carboxilato de terc-butilo (753 mg, 2,66 mmol) a la mezcla anterior (reacción levemente exotérmica). Se agitó la suspensión a ta durante 30 min.
- 10 Se añadió la disolución de zinc mediante jeringuilla a una disolución de 2,3-dicloropirazina (277 mg, 1,862 mmol), (dppf)PdCl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65,2 mg, 0,080 mmol) y yoduro de cobre (I) (30,4 mg, 0,160 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) que se desgasificó con N<sub>2</sub> (3 x). Se calentó la disolución hasta 80°C y se agitó durante 1 h. Se extinguió la reacción con NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron (MgSO<sub>4</sub>) las fracciones orgánicas combinadas, se concentraron y se purificaron mediante ISCO (40 g de SiO<sub>2</sub>, el 10-100% de EtOAc/Hexano) para dar
- 15 3-(3-cloropirazin-2-il)azetidn-1-carboxilato de terc-butilo (262 mg, 0,971 mmol, rendimiento del 36,5%) como un aceite incoloro transparente.



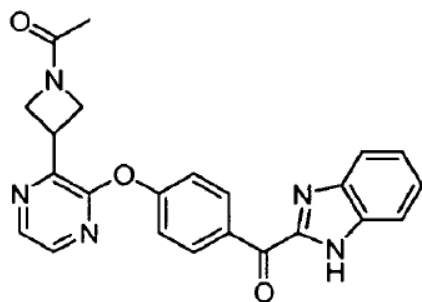
## ETAPA 2. 3-(3-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)AZETIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

- 20 A un vial con 3-(3-cloropirazin-2-il)azetidn-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,371 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-hidroxifenil)metanona (265 mg, 1,112 mmol) y carbonato de cesio (362 mg, 1,112 mmol) bajo N<sub>2</sub> se le añadió DMSO (1,0 ml). Se calentó la reacción hasta 120°C en un baño de aceite durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta ta, se añadió a H<sub>2</sub>O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se secaron (MgSO<sub>4</sub>) las fases orgánicas combinadas y se concentraron para dar 3-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)azetidn-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg) como un aceite de color amarillo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.



## ETAPA 3. (4-(3-(AZETIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)METANONA

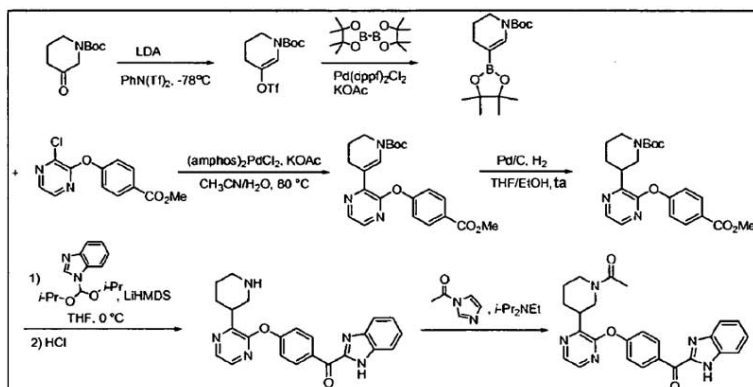
5 A una disolución de 3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg, 0,371 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,0 ml). Se agitó la reacción a la  
 10 durante 1 h. Se concentró la disolución y se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (0,5 ml). Se añadió  $\text{MgSO}_4$  para eliminar el agua y se filtró la disolución y se concentró para dar la amina bruta como un aceite de color verde oscuro que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. (Nota: un sólido insoluble precipitó durante la extracción, que posteriormente se identificó como el producto de amina bruta deseado, que es escasamente soluble en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pero soluble en THF). Se disolvió el sólido insoluble de la extracción en THF, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentró y se combinó con el material de la extracción acuosa y se llevó a la siguiente etapa.

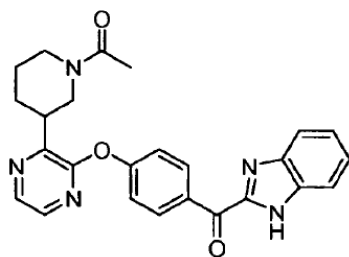


## ETAPA 4. 1-(3-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL)ETANONA

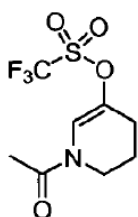
15 A una disolución de 4-(3-(azetidina-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona en DMF (1,0 ml) se le añaden trietilamina (104  $\mu\text{l}$ , 0,743 mmol) y 1-(1H-imidazol-1-il)etanol (60,0 mg, 0,545 mmol). Se agitó la reacción a la  
 20 durante 7 h. Se añadió la mezcla de reacción a  $\text{NaHCO}_3$  saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 ml), NaCl saturado (5 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. La purificación mediante RPHPLC da 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)azetidina-1-il)etanol (55,4 mg, 36,0% a lo largo de 3 etapas) como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 414,0 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  (uM) +++++.

## 20 ESQUEMA 37



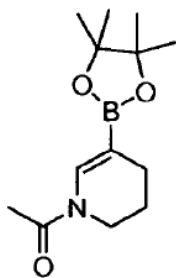


EJEMPLO 251: 1-(3-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



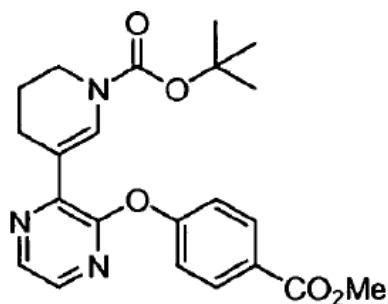
#### 5 ETAPA 1. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 1-ACETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIDIN-3-ILO

A una disolución a  $-78^{\circ}\text{C}$  de diisopropilamina (3,60 ml, 25,5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota butil-litio (9,35 ml, 23,38 mmol). Tras completarse la adición se dejó agitar la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, después se añadió gota a gota una disolución de 1-acetilpiperidin-3-ona (3,0 g, 21,25 mmol) en THF (5 ml). Tras 20 minutos adicionales, se añadió gota a gota una disolución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (8,35 g, 23,38 mmol) en THF (15 ml) a la reacción. Se dejó calentar lentamente la disolución hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas, se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y se diluyó con agua (20 ml). Se basificó la disolución acuosa y se extrajo con EtOAc (4 X 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron a vacío. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con del 0% al 70% de EtOAc en hexano, para proporcionar trifluorometanosulfonato de 1-acetil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo como un aceite de color dorado.  $[\text{M}+1] = 274,0$ .



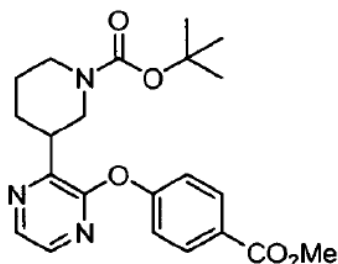
#### 20 ETAPA 2. 1-(5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-3,4-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-IL)ETANONA.

A una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-acetil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo (2,5 g, 9,15 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,88 g, 11,34 mmol), acetato de potasio (1,91 g, 19,46 mmol) y dioxano (60 ml) se le añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (II) con diclorometano (400 mg, 0,547 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó hasta  $80^{\circ}\text{C}$ . Tras 16 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con 150 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con del 0% al 40% de EtOAc en hexano, para proporcionar 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona como un aceite de color naranja.  $[\text{M}+1] = 252,1$ .



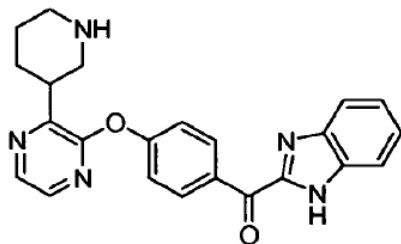
ETAPA 3. 5-(3-(4-(METOXCARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-3,4-DIHIROPIDRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

5 A una mezcla de (amphos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0,145 g, 0,205 mmol), acetato de potasio (1,045 g, 10,65 mmol), 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)benzoato de metilo (1,084 g, 4,10 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,900 g, 6,14 mmol) bajo N<sub>2</sub> se le añadió MeCN (7,0 ml) y agua desgasificada con Ar (0,70 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción con Ar (10 min.), después se calentó hasta 80°C durante 20 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación mediante ISCO (120 g de SiO<sub>2</sub>, 10-100% de EtOAc/hexanos) dio 5-(3-(4-(metoxycarbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo.



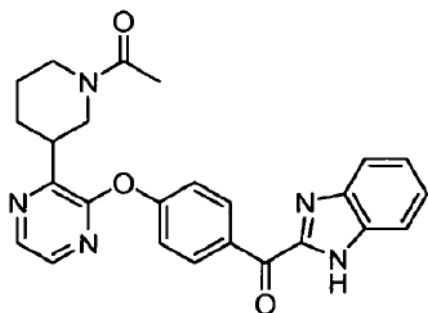
ETAPA 4. 3-(3-(4-(METOXCARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

15 A un matraz de fondo redondo que contiene 5-(3-(4-(metoxycarbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2,187 mmol) y paladio sobre carbono (233 mg, 0,219 mmol) (10% en peso) bajo N<sub>2</sub> se le añaden THF (5,5 ml) y EtOH (5,5 ml). Se purga el matraz con H<sub>2</sub> (3 x), después se agita bajo H<sub>2</sub> a ta durante 3 h. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOAc (2 x 10 ml). Se concentraron los filtrados combinados y se purificó el residuo mediante ISCO (12 g de SiO<sub>2</sub>, 0-50% de EtOAc/Hexano) para dar 3-(3-(4-(metoxycarbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color marrón.



ETAPA 5. (1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)(4-(3-(PIPERIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

25 A una disolución de 1-(diisopropoximetil)-1H-benzo[d]imidazol (306 mg, 1,233 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añade LiHMDS (1,233 ml, 1,233 mmol) a lo largo de 1 min. Se agitó la reacción durante 5 min., después se añadió 1 ml de la disolución de 6,5 ml (0,5 equivalentes teóricos del benzoimidazol de litio) a una disolución de 3-(3-(4-(metoxycarbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,411 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a 0°C durante 30 min. CL-EM mostró una conversión del 59%. Se añadió 1 ml adicional de disolución de benzoimidazol de litio (0,5 equivalentes) y se agitó la reacción durante 5 min. a 0°C. Se extinguió la reacción con HCl (2 ml, 4 M en 1,4-dioxano), se añadió MeOH y se calentó la reacción hasta ta y se agitó durante 2 h, se concentró la reacción para dar el clorhidrato de amina bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

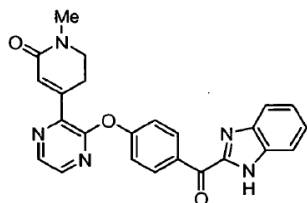
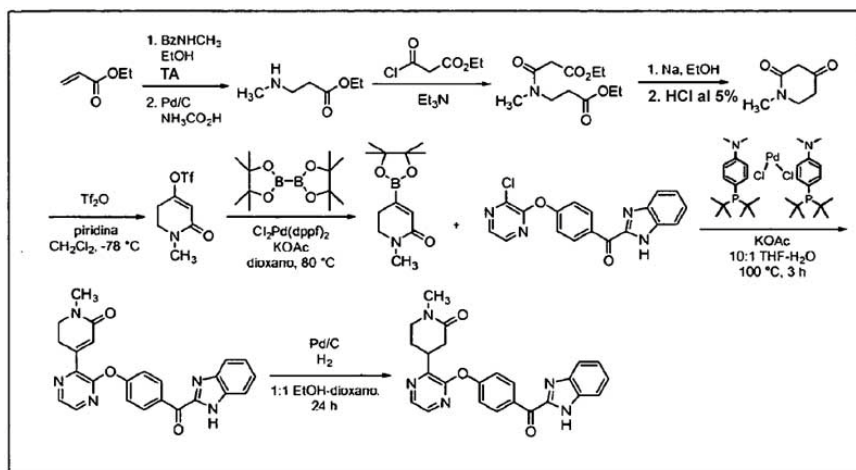


ETAPA 6. 2,2,2-TRIFLUOROACETATO DE 1-(3-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

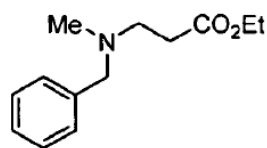
5 A la amina bruta en DMF (1,0 ml) se le añaden N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,280 ml, 1,643 mmol) y 1-(1H-imidazol-1-il)etanona (56,5 mg, 0,513 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 5 h. Se añadió la mezcla de reacción a NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 ml), NaCl saturado (5 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación mediante RPHPLC da 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (9 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 3,95%) como una mezcla racémica de enantiómeros. EM (ESI, ión pos.) m/z: 442,1 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

10

ESQUEMA 38



15 EJEMPLO 252: 4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-1-METIL-5,6-DIHDROPIRIDIN-2(1H)-ONA

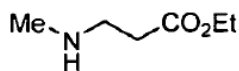


ETAPA 1. 3-(BENCIL(METIL)AMINO)PROPANOATO DE ETILO

20 Se agitó una disolución de acrilato de etilo (6,51 ml, 59,9 mmol) y N-bencilmetilamina (8,48 ml, 65,9 mmol) en etanol (33,3 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó (MgSO<sub>4</sub>) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en

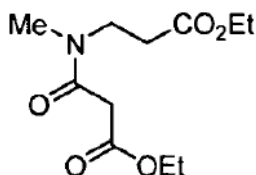


columna ultrarrápida (del 10% al 50% de EtOAc/Hexanos) proporcionó 3-(bencil(metil)amino)propanoato de etilo como un aceite incoloro.  $[M+1] = 222,1$ .



#### ETAPA 2. 3-(METILAMINO)PROPANOATO DE ETILO

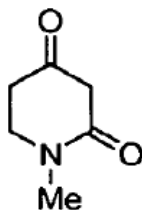
- 5 A una disolución de 3-(bencil(metil)amino)propanoato de etilo (3 g, 13,56 mmol) en etanol (67,8 ml) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono (0,3 g, 0,282 mmol) y se hidrogenó (presión con globo de pared doble) a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción mediante un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío para dar 3-(metilamino)propanoato de etilo (1,12 g, rendimiento del 63,0%) como un aceite de color amarillo dorado claro.



10

#### ETAPA 3. 3-((3-ETOXI-3-OXOPROPIL)(METIL)AMINO)-3-OXOPROPANOATO DE ETILO

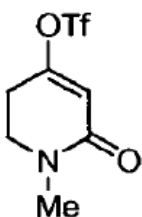
- 15 Se enfrió una disolución de 3-(metilamino)propanoato de etilo (1,12 g, 8,54 mmol) y trietilamina (1,425 ml, 10,25 mmol) en diclorometano (42,7 ml) bajo argón hasta 0°C y se añadió cloruro de etil-malonoilo (1,182 ml, 9,39 mmol). Se dejó calentar la disolución de color amarillo resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se diluyó la reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ; se reextrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x). Se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (del 10% al 50% de EtOAc/Hexanos) proporcionó 3-((3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)-3-oxopropanoato de etilo como un aceite de color dorado transparente.  $[M+1] = 246,2$ .



#### 20 ETAPA 4. 1-METILPIPERIDIN-2,4-DIONA

- 25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió etanol (4 ml) bajo argón, seguido por sodio (0,121 g, 5,25 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min., durante los cuales se añadió una disolución de 3-((3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (1,17 g, 4,77 mmol) en etanol (5 ml). Se calentó la mezcla incolora, transparente, resultante a 80°C durante 1 h, durante la cual la CL-EM indicó terminación de la reacción y una conversión limpia en el producto intermedio 1-metil-2,4-dioxopiperidin-3-carboxilato de etilo deseado. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción con  $\text{Et}_2\text{O}$ , dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco (producto deseado). Se recogió el precipitado de color blanco mediante filtración, se llevó a disolución acuosa al 5% de HCl (8 ml) y se sometió a reflujo durante 1 h. Se extrajo la mezcla enfriada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x) y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (del 20% de EtOAc/Hexanos al 100% de EtOAc) proporcionó 1-metilpiperidin-2,4-diona como un aceite lechoso viscoso.  $[M+1] = 128,1$ .

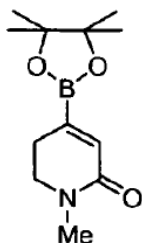
30



#### ETAPA 5. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 1-METIL-6-OXO-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIN-4-ILO

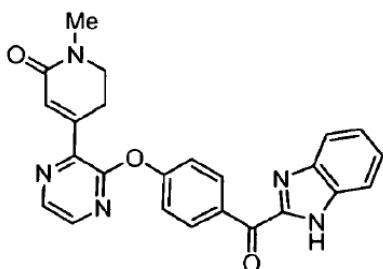
Se enfrió una disolución de 1-metilpiperidin-2,4-diona (0,295 g, 2,320 mmol) y piridina (0,378 ml) en diclorometano

- 5 (14,50 ml) bajo argón hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,468 ml, 2,78 mmol). Tras agitar a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 min., se calentó la reacción hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1 h. Se extinguió la mezcla con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; se reextrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x). Se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre alúmina básica (del 10% al 50% de  $\text{EtOAc/Hexanos}$ ) dio trifluorometanosulfonato de 1-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo como un aceite incoloro.  $[\text{M}+1] = 260,0$ .



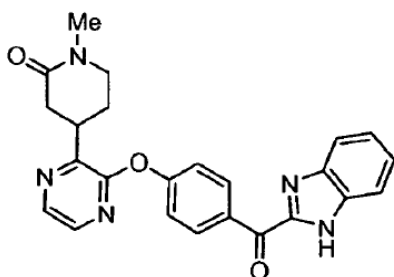
ETAPA 6. 1-METIL-4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-5,6-DIHIROPIDRIDIN-2(1H)-ONA

- 10 Se combinaron trifluorometanosulfonato de 1-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (0,56 g, 2,160 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,658 g, 2,59 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,141 g, 0,173 mmol), acetato de potasio (0,424 g, 4,32 mmol) y 1,4-dioxano (7,2 ml) en un tubo sellado y se calentaron a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. Se diluyó la reacción enfriada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ; se reextrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x). Se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (del 1% al 10% de  $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona como un sólido de color marrón.  $[\text{M}+1] = 156,1$  (para ácido borónico).



ETAPA 7. 4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-1-METIL-5,6-DIHIROPIDRIDIN-2(1H)-ONA

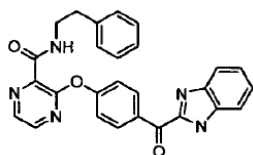
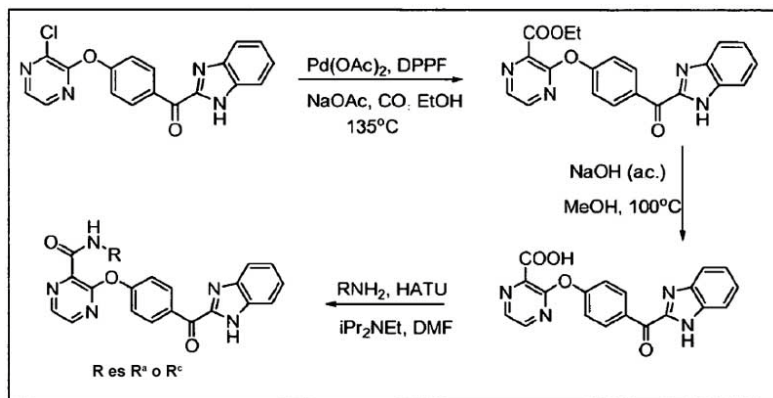
- 20 Se combinaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (0,365 g, 1,539 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (0,540 g, 1,539 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (0,076 g, 0,108 mmol), acetato de potasio (0,453 g, 4,62 mmol) y dioxano- $\text{H}_2\text{O}$  9:1 (7,5 ml) en un tubo sellado y se calentaron a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Se diluyó la reacción enfriada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua; se reextrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (del 1% al 5% de  $\text{Me-OH/CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó una obtención bruta del producto deseado. La trituración adicional con  $\text{MeOH}$  proporcionó 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona como un sólido amorfo de color amarillo.  $[\text{M}+1] = 426,8$ .  $\text{Cl}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) +++++.



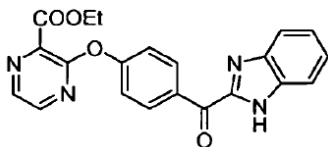
- 30 EJEMPLO 253: 4-(3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-1-METILPIPERIDIN-2-ONA  
A una disolución de 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona

- 5 (0,0687 g, 0,161 mmol) (etapa 7, ejemplo 252) en EtOH-dioxano 1:1 (8 ml) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,007 g, 6,58 mmol) y se hidrogenó (presión con globo de pared doble) a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción mediante un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (del 20% al 80% de EtOAc (10% de MeOH)/Hexanos) para dar 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil) fenoxi)pirazin-2-il)-1-metilpiperidin-2-ona (0,0262 g, rendimiento del 38,0%) como un sólido amorfo de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z: 428,9 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

## ESQUEMA 39

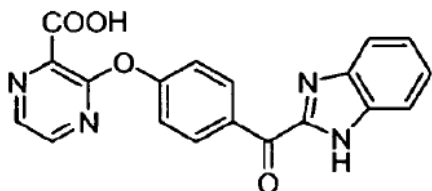


- 10 EJEMPLO 254: 3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)-N-FENETILPIRAZIN-2-CARBOXAMIDA



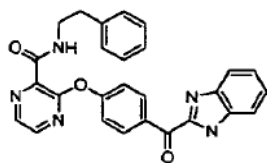
## ETAPA 1. 3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-CARBOXILATO DE ETILO

- 15 En un autoclave de 2 l se añadió una disolución de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona (5,0 g, 14,2 mmol) en etanol (150 ml), seguido por dppf (0,273 g, 0,42 mmol), acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmol) y acetato de sodio (4,65 g, 56,8 mmol). Se aplicó al autoclave una presión de 15 kg/cm<sup>2</sup> de CO(g). Después se calentó la mezcla de reacción hasta 135°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h. Tras enfriar hasta TA, se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua, después se extrajo mediante acetato de etilo (3 X 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar un sólido de color marrón oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa. EM [M+H]= 389,1.



- 20 ETAPA 2. ÁCIDO 3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO

- 25 A la disolución de 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-carboxilato de etilo (30 g, 77 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió una disolución acuosa de NaOH (4,62 g, 115 mmol) en 50 ml de agua. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción, después se diluyó con agua. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo y después se acidificó mediante adición de HCl 2 N a pH 6. Se recogió el precipitado mediante filtración, se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM [M+H]= 351,2.



## ETAPA 3. 3-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-CARBONIL)FENOXI)-N-FENETILPIRAZIN-2-CARBOXAMIDA

5 Se añadió HATU (123 mg, 0,324 mmol) a una mezcla de ácido 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-carboxílico (106 mg, 0,294 mmol) y diisopropiletilamina (102  $\mu$ l, 0,588 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 10 min. Se añadió 2-feniletilamina (55,8  $\mu$ l, 0,441 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se purificó la mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-fenetilpirazin-2-carboxamida como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z: 464,0 (M+1). Cl<sub>50</sub> (uM) +++++.

TABLA (XIA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 255 A 260

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (μM)	Nombres IUPAC	EM
255		+++++	3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)pirazin-2-carboxamida	532
256		++++	(S)-3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-metoxipropan-2-il)pirazin-2-carboxamida	432
257		+++++	3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(2-(piridin-2-il)etil)pirazin-2-carboxamida	465
258		++++	3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(2-hidroxietil)pirazin-2-carboxamida	404
259		+++++	(rac)-3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)pirazin-2-carboxamida	479
260		+++++	3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-bencilciclopropil)pirazin-2-carboxamida	490

TABLA (XIB): A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 255 A 260

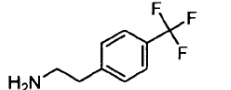
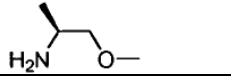
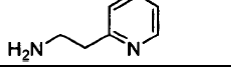
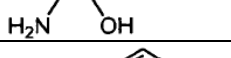
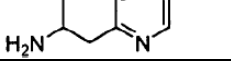
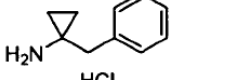
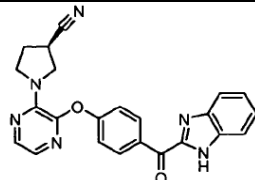
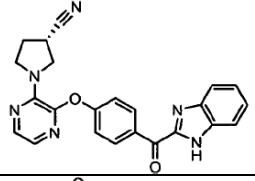
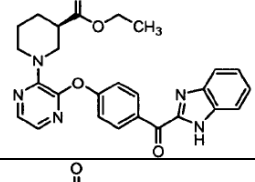
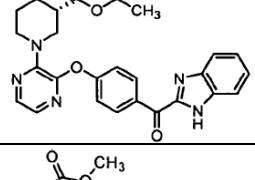
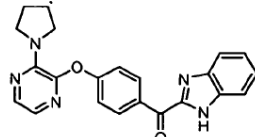
Ej. n.º	Esquema sintético	Grado de diferencia con respecto a la ruta principal	Diferencia de reactivo
255	40	Igual	
256	40	Igual	
257	40	Igual	
258	40	Igual	
259	40	Igual	
260	40	Igual	

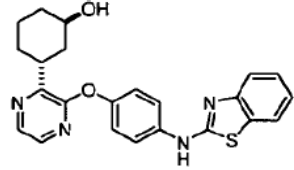
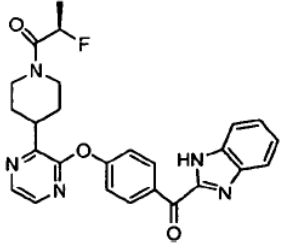
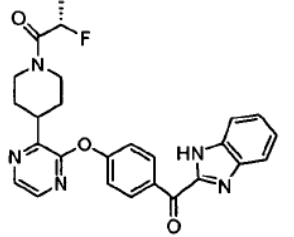
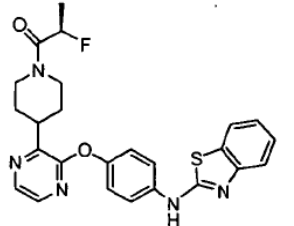
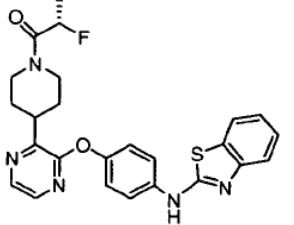
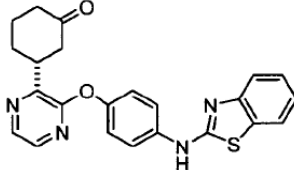
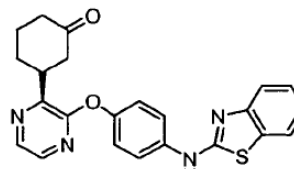
TABLA (XIIA): A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS DE 261 A 280

Las mezclas racémicas se separaron/pueden separarse mediante HPLC quiral para dar los siguientes compuestos quirales mediante métodos conocidos. Prep\* significa que el experimento preparativo se realizó según los ejemplos anteriores presentados en tablas.

5

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Prep*	Nombres IUPAC	EM
261		+++++	Véase el ej. 40	(R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo	411
262		+++++	Véase el ej. 40	(S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo	411
263		+++++	Véase el ej. 43	(R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de etilo	472
264		+++++	Véase el ej. 43	(S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de etilo	472
265		+++++	Véase el ej. 42	(S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonyl)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	444

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Prep*	Nombres IUPAC	EM
266		+++++	Véase el ej. 42	(R)-1-(3-(4-(1Hbenzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	444
267		+++++	Véase el ej. 94	(R)-4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona	433
268		+++++	Véase el ej. 94	(S)-4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona	433
269		+++++	Véase el ej. 189	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	415
270		+++++	Véase el ej. 189	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	415
271		+++++	Véase el ej. 191	(1S,3R)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	419
272		+++++	Véase el ej. 191	(1R,3S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	419
273		+++++	Véase el ej. 190	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	415
274		+++++	Véase el ej. 190	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	415
275		+++++	Véase el ej. 192	(1S,3S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	419

Ej. n.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM)	Prep*	Nombres IUPAC	EM
276		+++++	Véase el ej. 192	(1R,3R)-3-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	419
277		+++++	Véase el ej. 234	(R)-1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona	474
278		+++++	Véase el ej. 234	(S)-1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona	474
279		+++++	Véase el ej. 235	(R)-1-(4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona	478
280		+++++	Véase el ej. 235	(S)-1-(4-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona	478
281		+++++	Véase el ej. 194	(R)-3-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona	417
282		+++++	Véase el ej. 194	(S)-3-(3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamin)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona	417

### Ejemplos biológicos

#### EJEMPLO 1

#### INHIBICIÓN Y ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE MPDE10A7

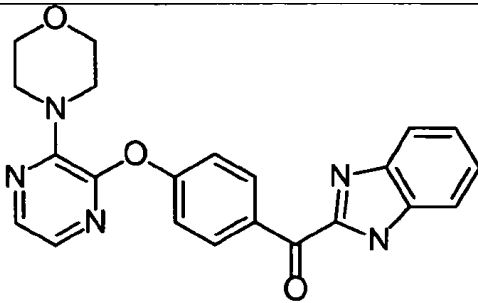
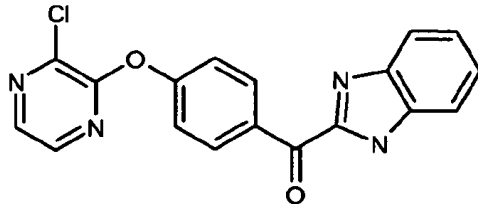
*Actividad enzimática.* Se usó un ensayo de IMAP TR-FRET para analizar la actividad enzimática (Molecular Devices Corp., Sunnyvale CA). Se incubaron 5 µl de PDE10A diluida en serie (BPS Bioscience, San Diego, CA) u homogeneizado de tejido con volúmenes iguales de GMPc o AMPc marcado con fluoresceína diluidos durante 60

5 min. en placas de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Corning, Corning, NY) a temperatura ambiente. Tras la incubación, se detuvo la reacción añadiendo 60  $\mu$ l de reactivos de unión diluidos y se incubó durante de 3 horas a durante la noche a temperatura ambiente. Se leyeron las placas en un instrumento Envision (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts) para determinar la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. Los datos se analizaron con el programa GraphPad Prism (La Jolla, CA).

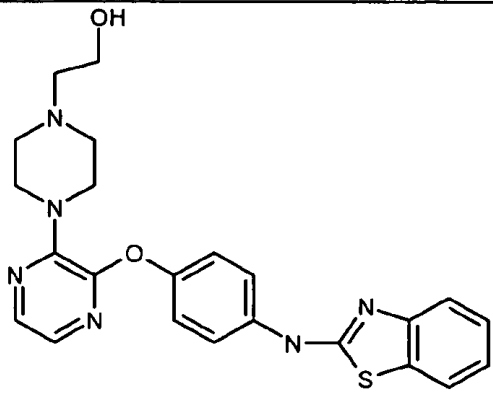
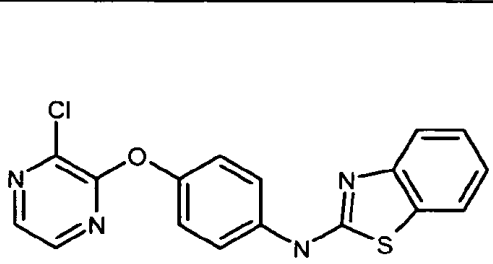
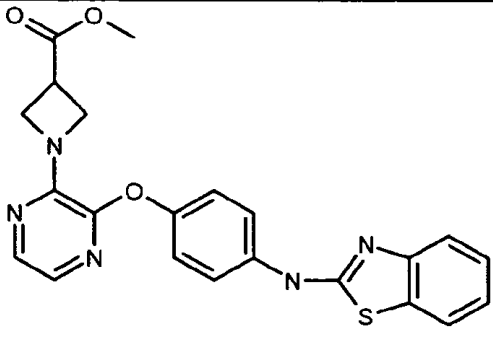
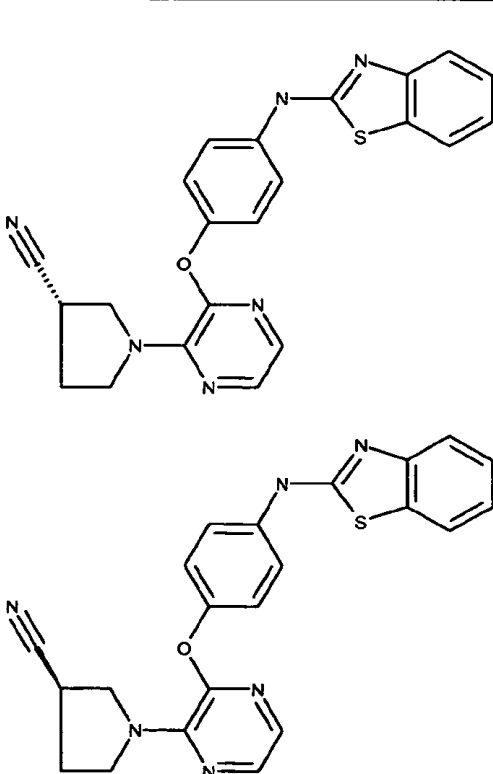
10 *Inhibición enzimática.* Para comprobar el perfil de inhibición, se incubaron 5  $\mu$ l de compuestos diluidos en serie con 5  $\mu$ l de enzima PDE10 diluida (BPS Bioscience, San Diego, CA) u homogeneizado de tejido en una placa de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Corning, Corning, NY) durante 30 min. a temperatura ambiente. Tras la incubación, se añadieron 10  $\mu$ l de sustrato de GMPc o AMPc marcado con fluoresceína diluido y se incubó durante 60 min. a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción añadiendo 60  $\mu$ l de reactivos de unión diluidos y se leyeron las placas en un instrumento Envision (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts) para determinar la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. Los datos se analizaron con el programa GraphPad Prism (La Jolla, CA).

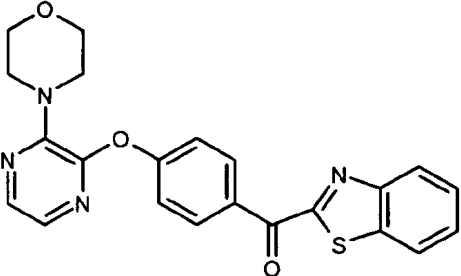
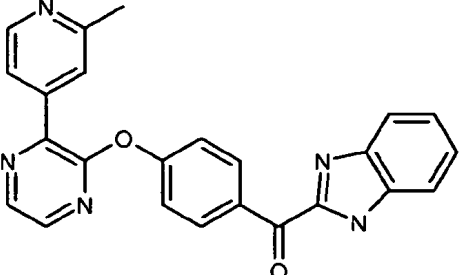
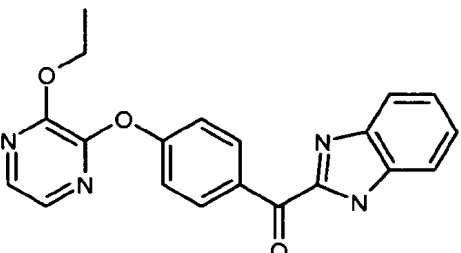
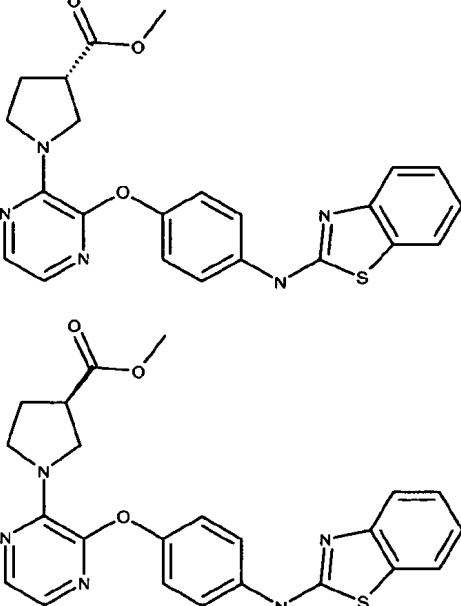
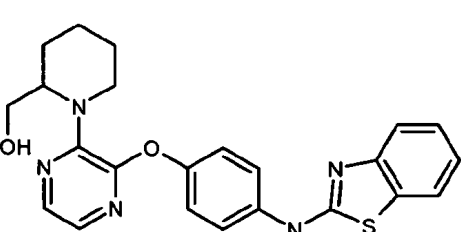
15 En la tabla XIII a continuación se muestran compuestos a modo de ejemplo de la invención que tienen actividad útil según se mide mediante CI50. Los datos de CI50 presentados en tabla representan un dato de CI50 promedio para cada compuesto.

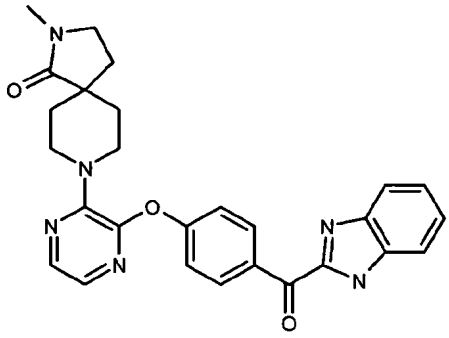
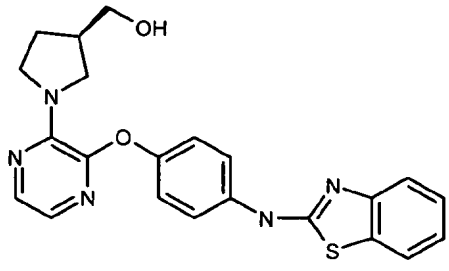
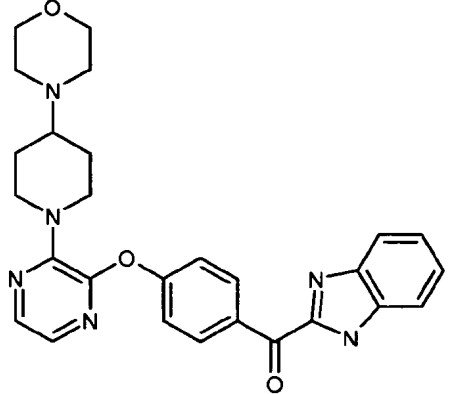
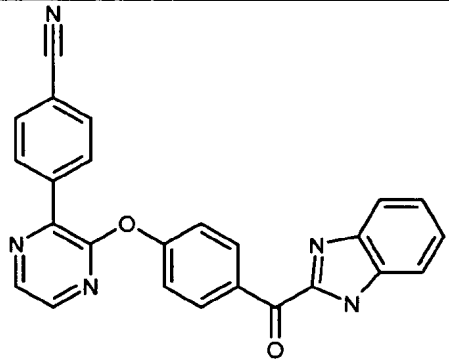
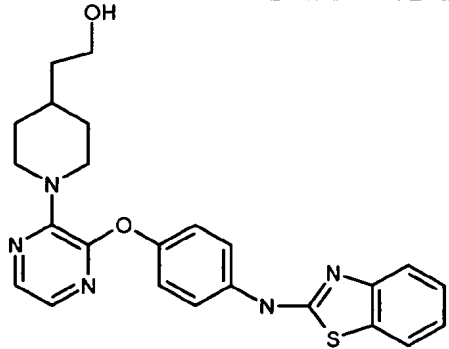
TABLA XIII: CI<sub>50</sub> PROMEDIO DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS DE LA INVENCIÓN

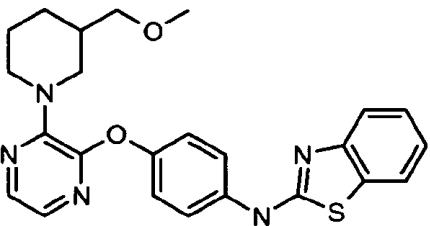
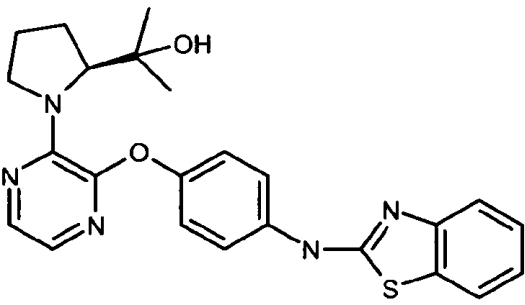
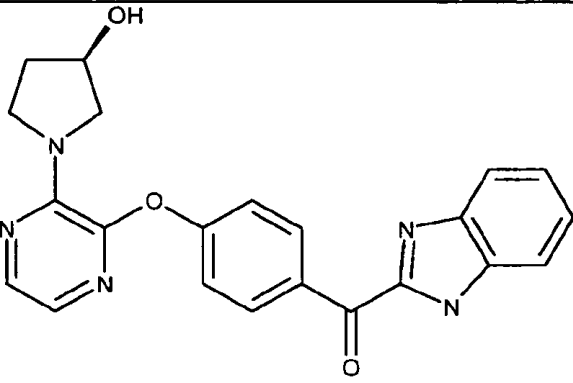
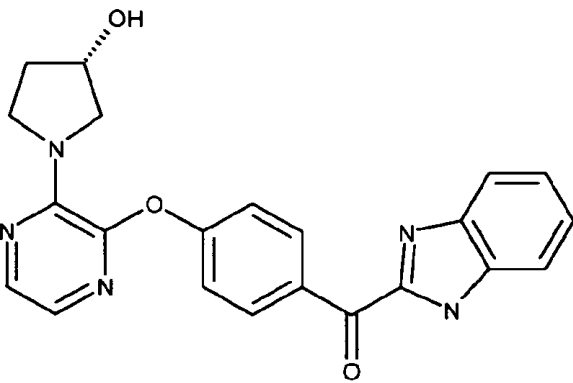
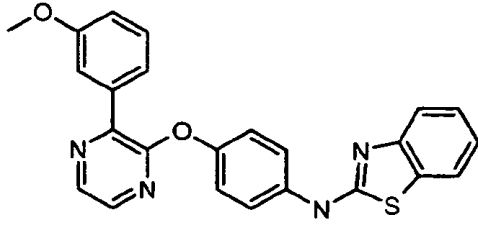
Estructura	EM	CI <sub>50</sub> promedio ( $\mu$ M)
	401.424	0.0156
	350.764	0.287

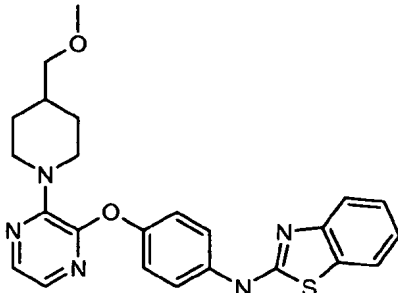
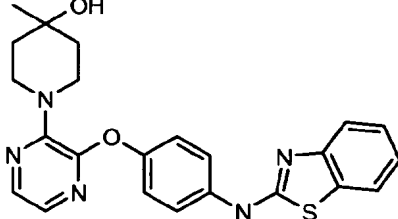
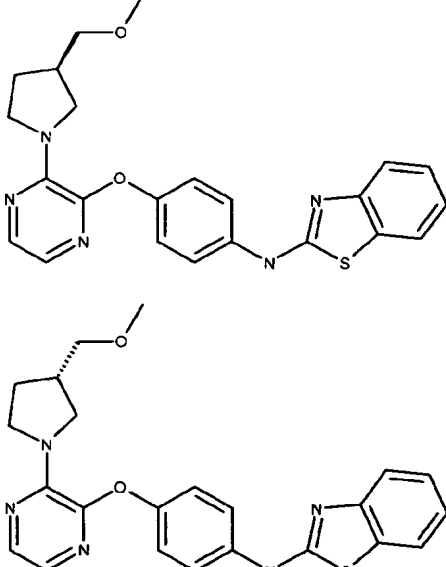
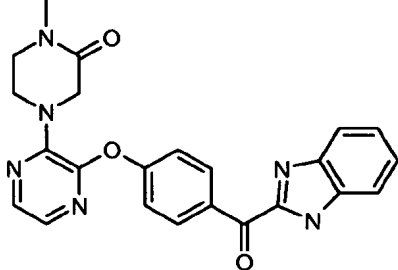
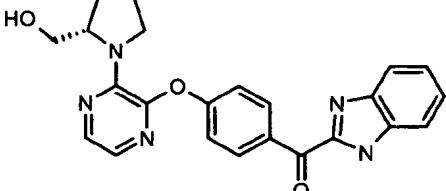


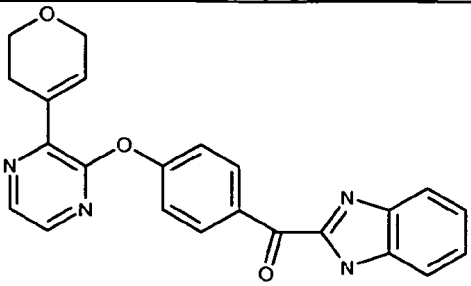
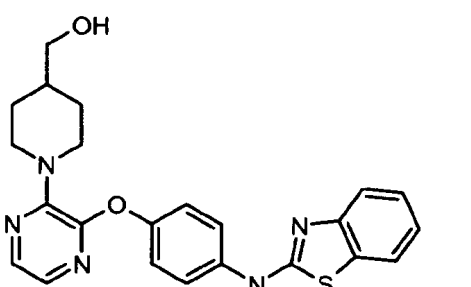
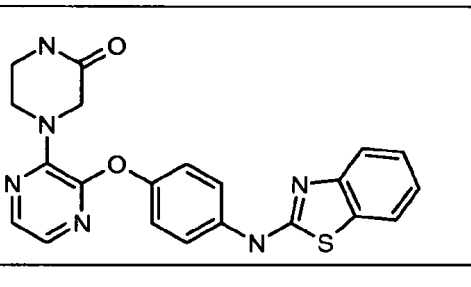
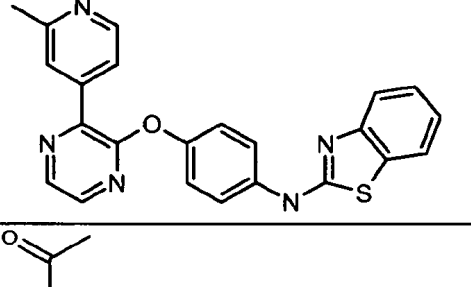
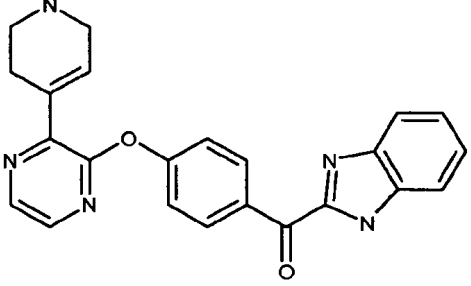
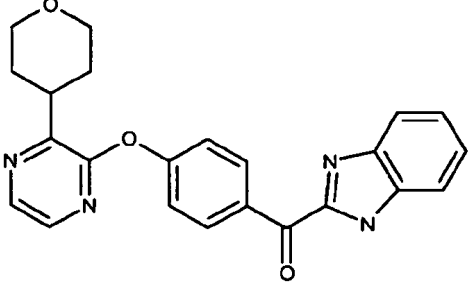
	448.549	0.00844
	354.82	0.603
	433.49	0.0084
	414.491	0.0033

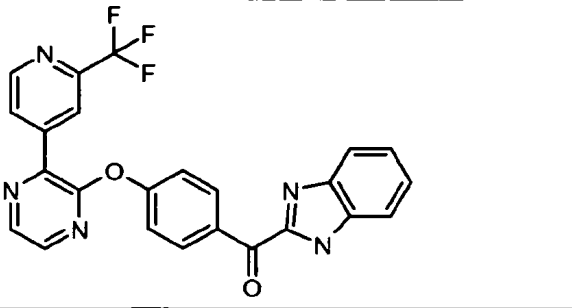
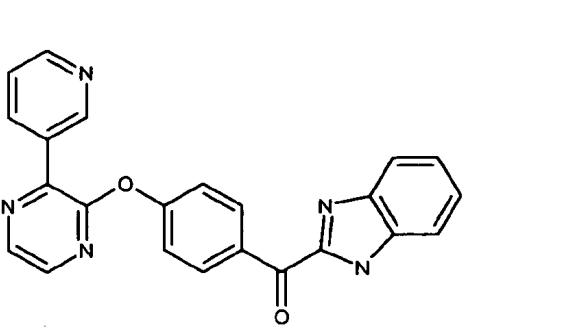
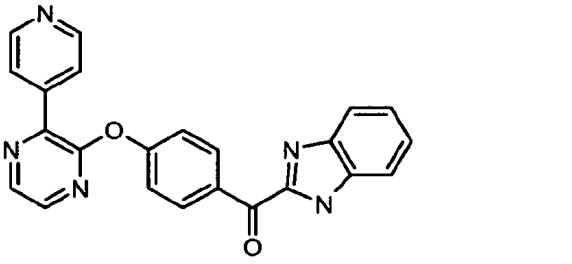
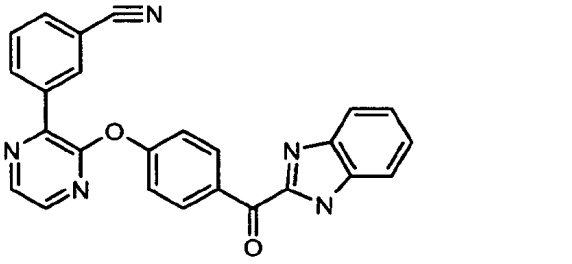
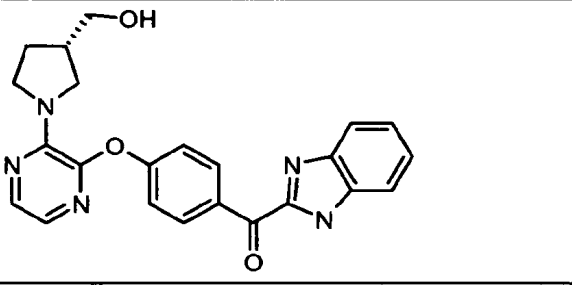
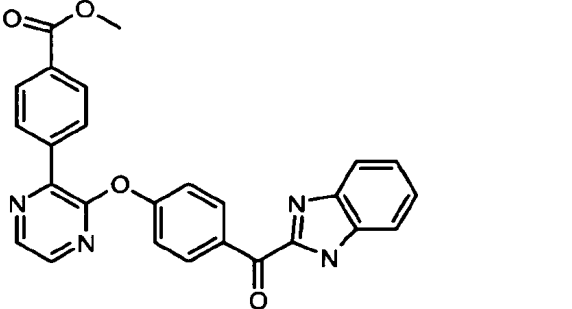
	418.475	0.502
	407.431	0.00567
	360.371	0.046
	447.517	0.023
	433.534	0.0217

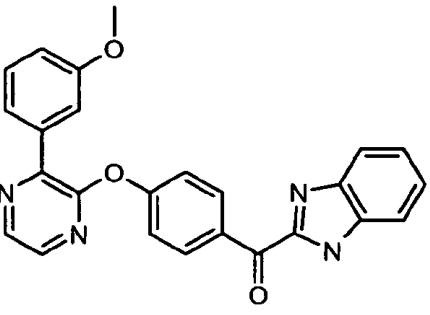
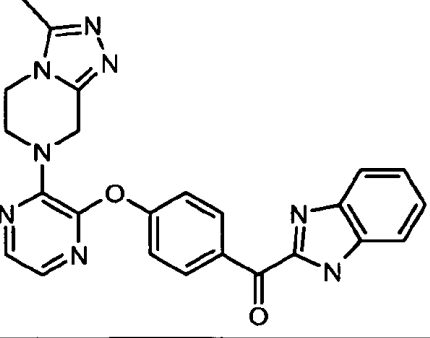
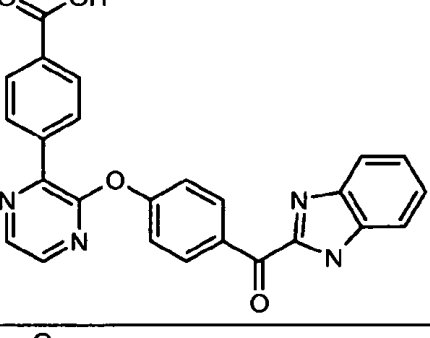
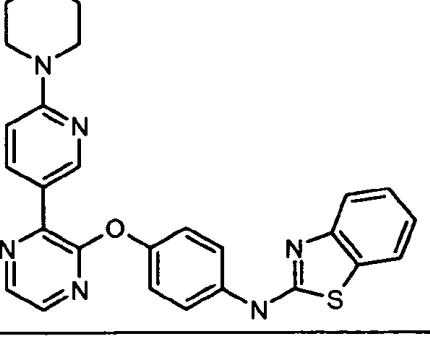
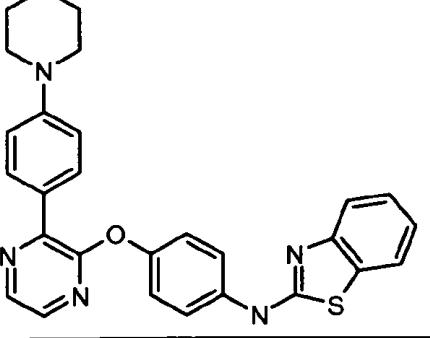
	482.541	0.0128
	419.507	0.00289
	484.557	0.027
	417.427	0.0175
	447.561	0.00955

	447.561	0.0185
	447.561	0.06
	401.424	0.0076
		
	426.498	0.0961

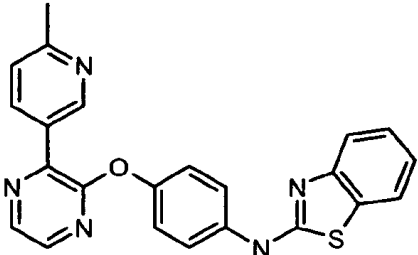
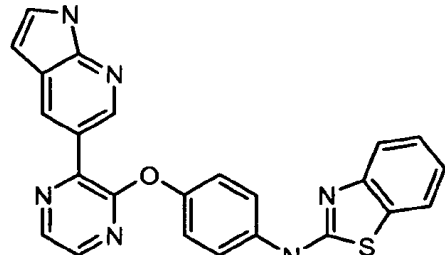
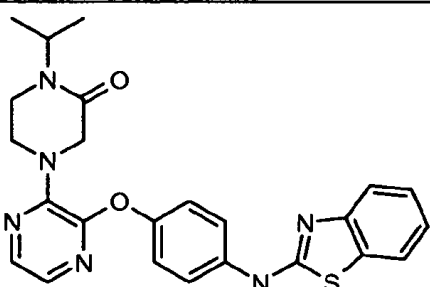
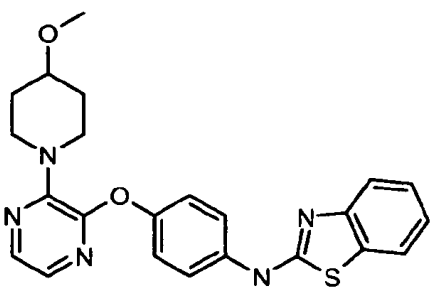
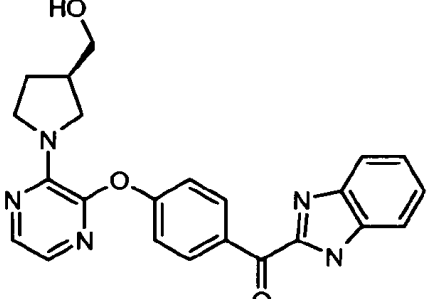
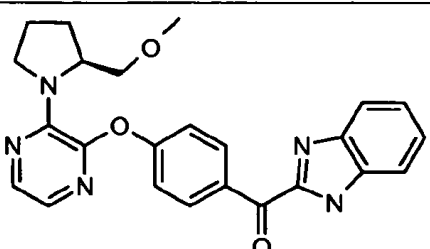
	447.561	0.0395
	433.534	0.00808
	433.534	0.0226
	428.45	0.00216
	415.451	0.00112

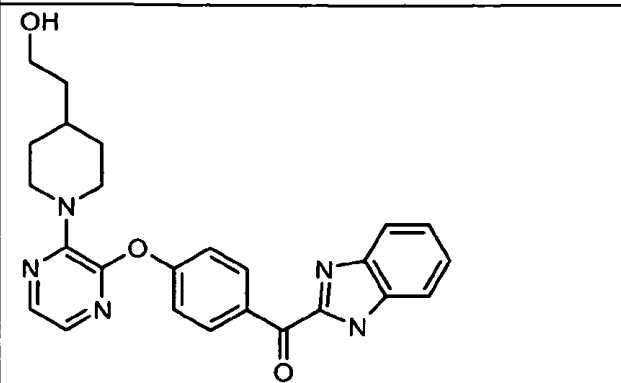
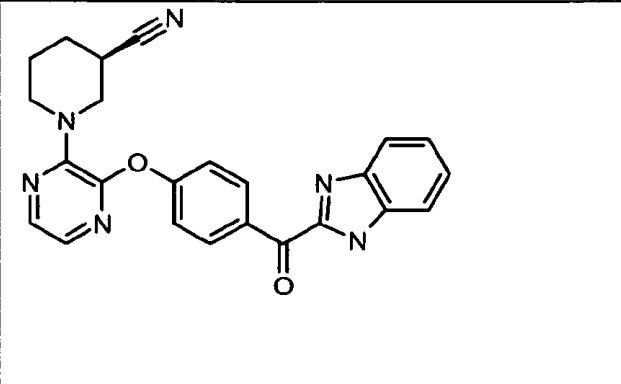
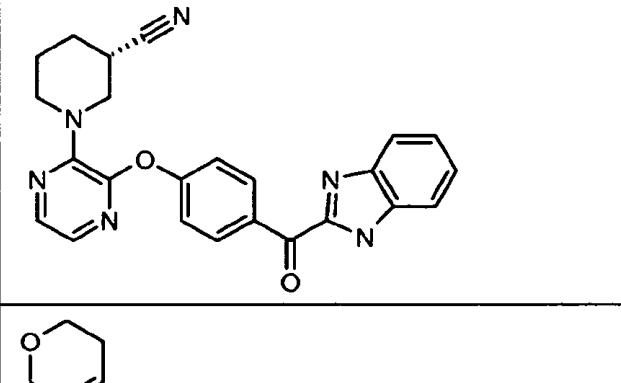
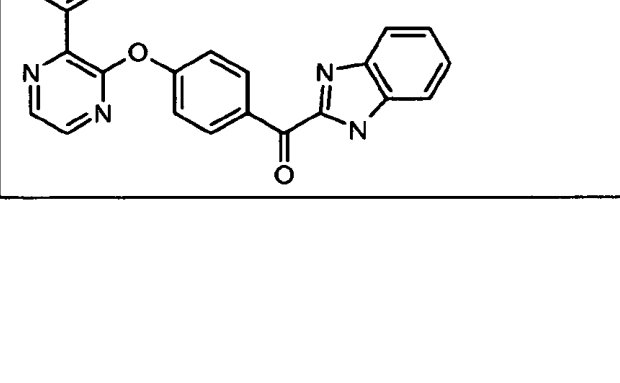
	398.42	0.00336
	433.534	0.000117
	418.479	0.00641
	411.487	0.0175
	439.473	0.00116
	400.436	0.000486

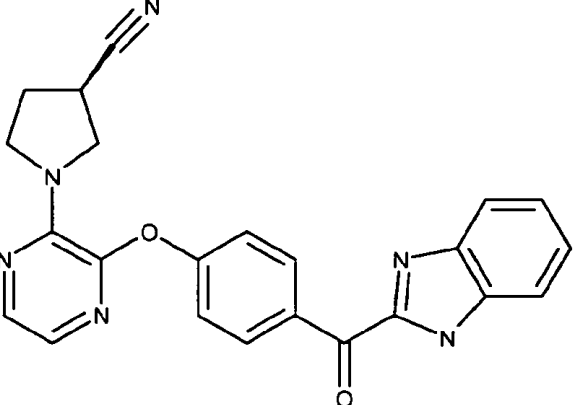
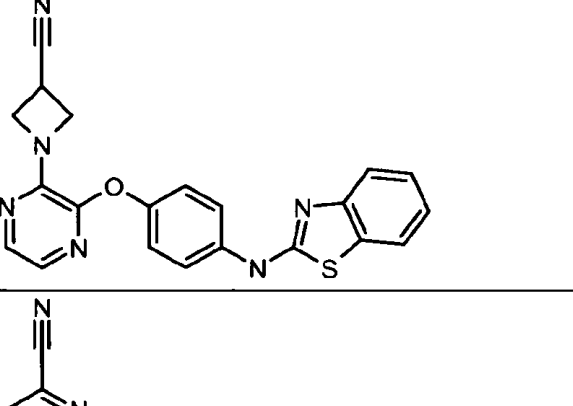
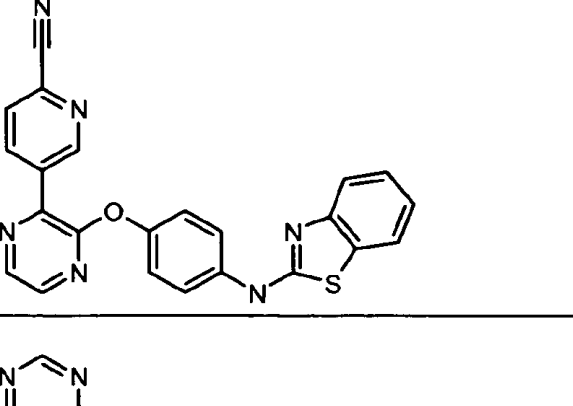
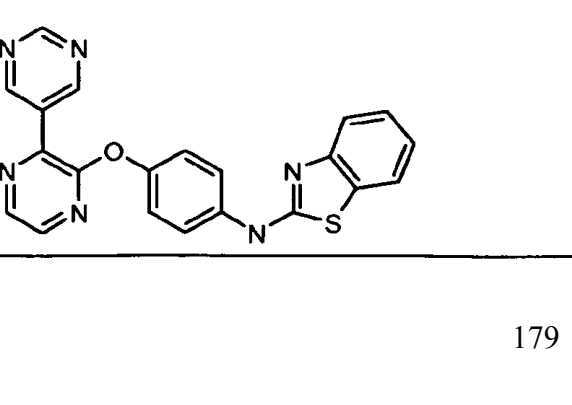

	461.402	0.242
	393.405	0.00805
	393.405	0.0075
	417.427	0.042
	415.451	0.00254
	450.452	0.033

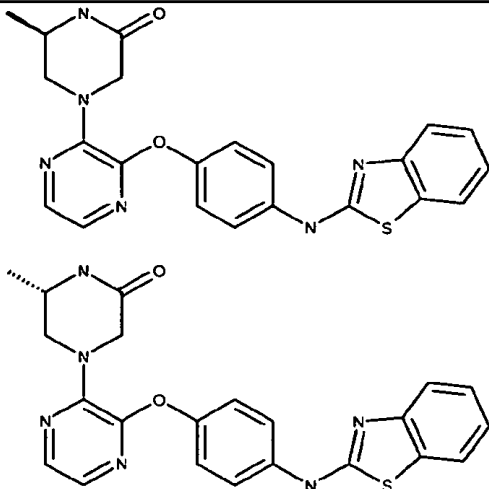
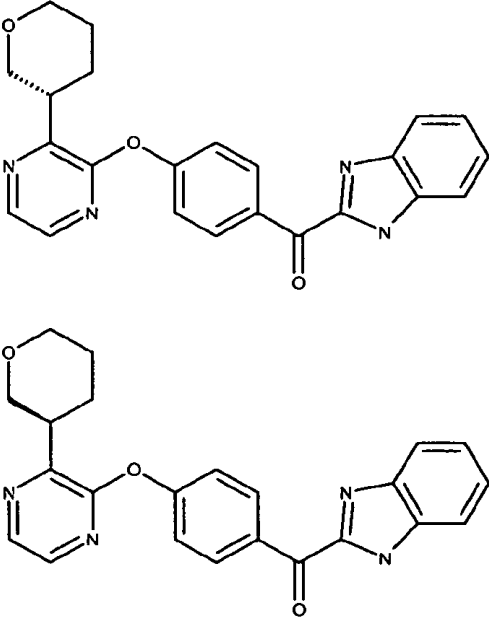
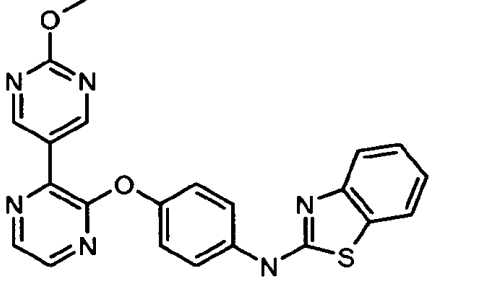
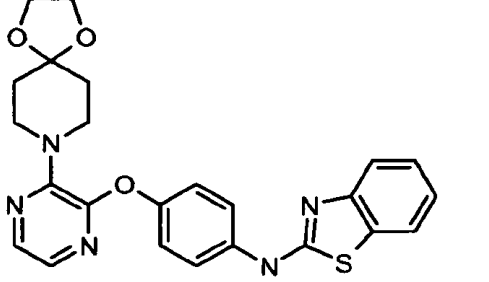
	422.442	0.036
	452.476	0.00603
	436.425	0.00206
	482.566	0.078
	481.578	1.07



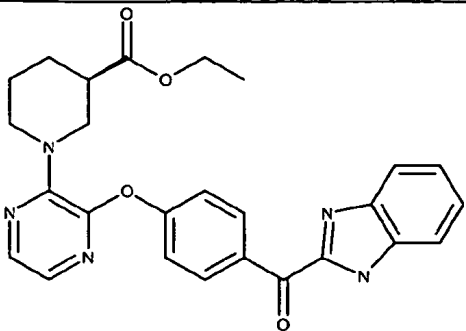
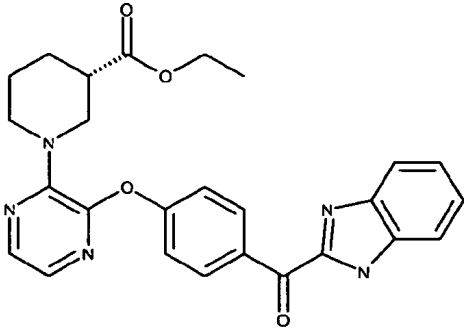
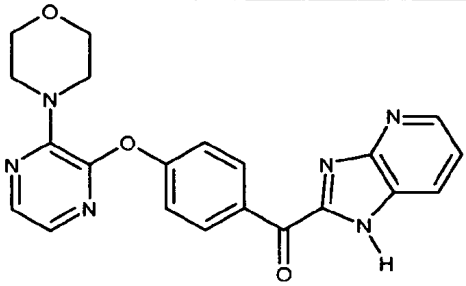
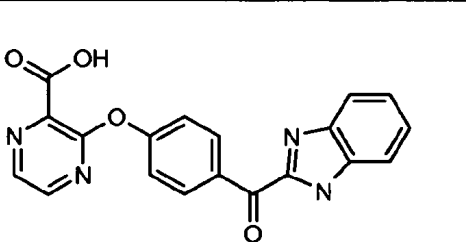
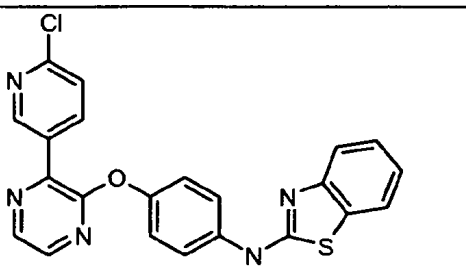
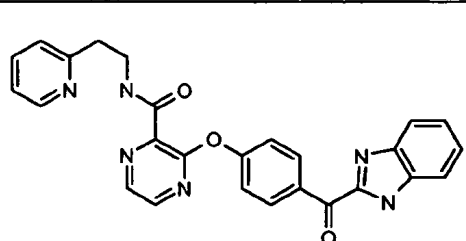
	411.487	0.0113
	436.497	0.076
	460.56	0.0127
	433.534	0.037
	415.451	0.00205
	429.478	0.00137

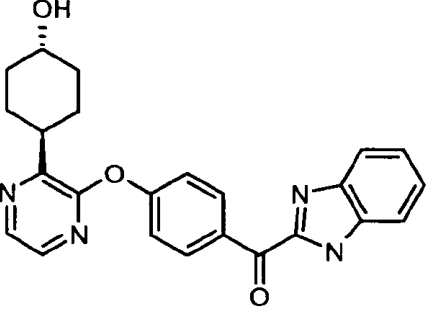
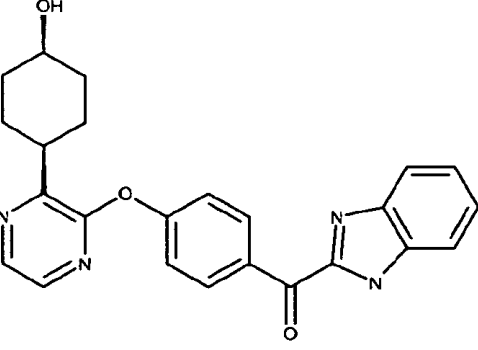
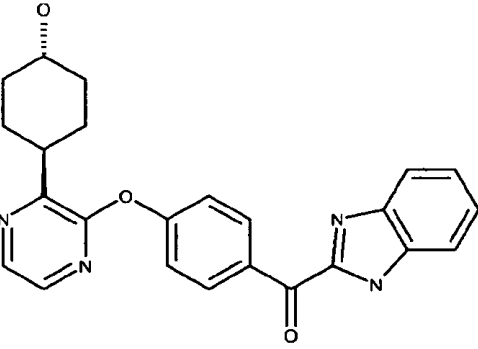
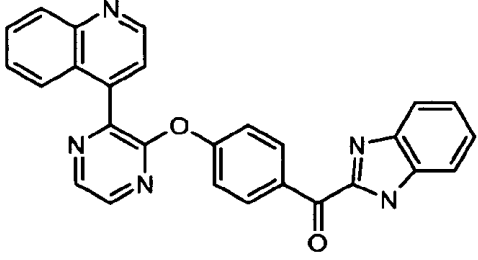
 <chem>OCN1CCN(C1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>	443.505	0.004
 <chem>N#CC1CCN(C1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>		
 <chem>N#CC1CCN(C1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>	424.462	0.00679
 <chem>C1CCN(C1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>	398.42	0.0161

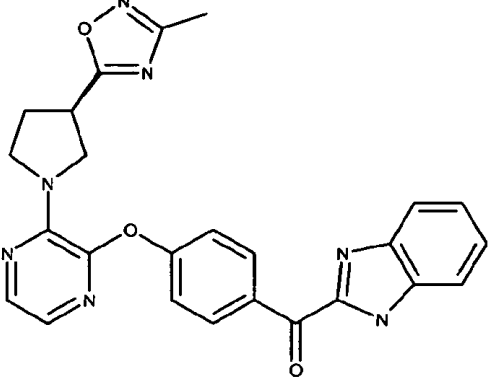
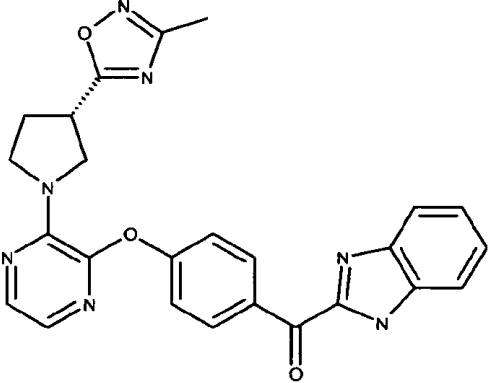
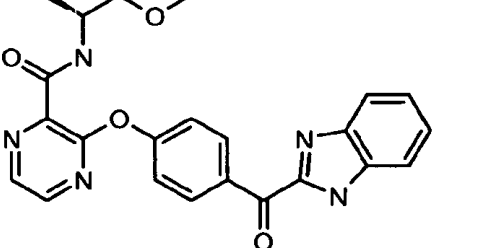
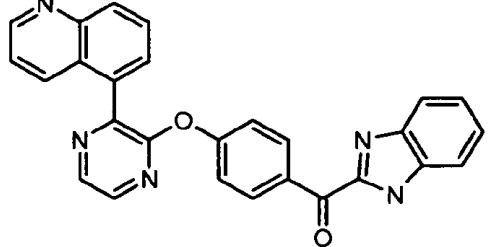
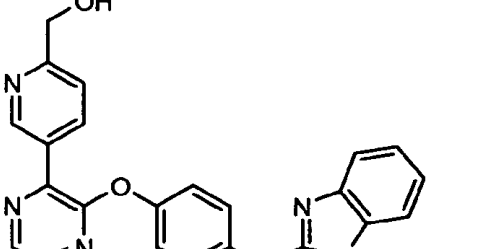
		
	410.435	0.00132
	400.464	0.00675
	422.471	0.0638
	398.449	0.0129

	432.506	0.00464
	400.436	0.00259
	428.474	0.0232
	461.544	0.0678

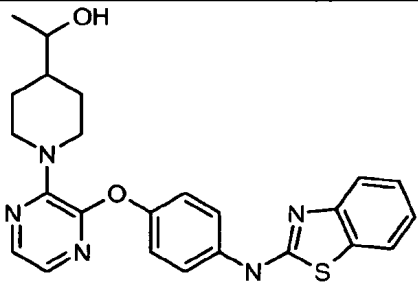
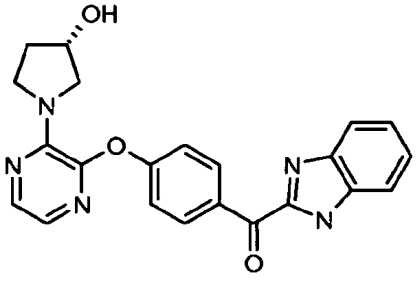
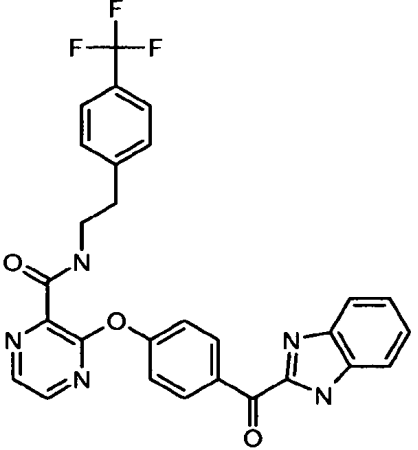
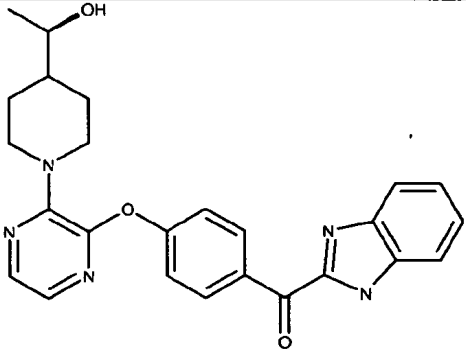
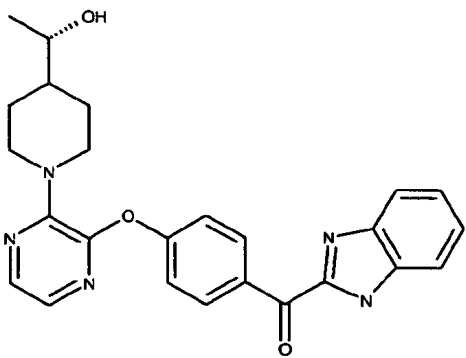


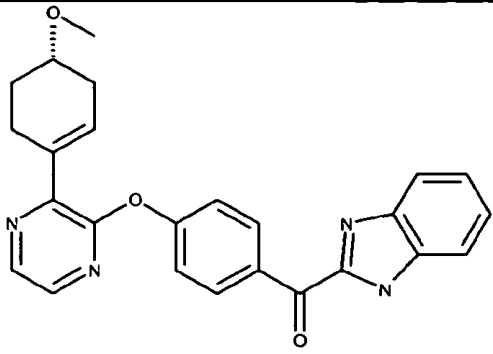
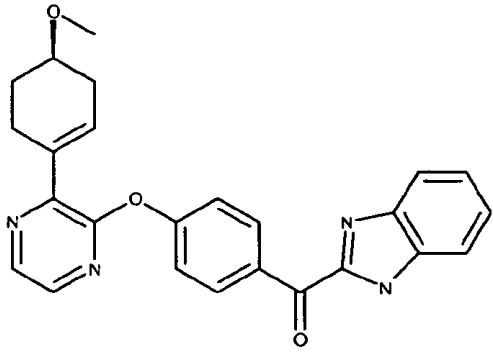
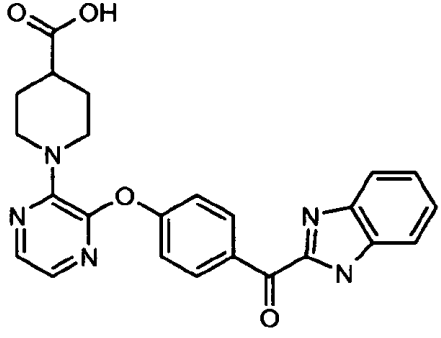
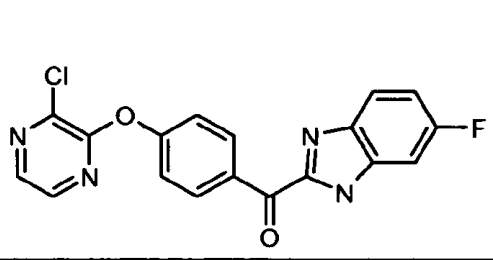
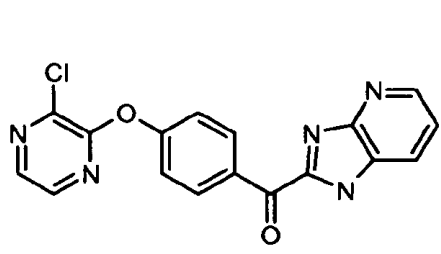
		
	471.515	0.000773
	402.412	0.0116
	360.328	0.556
	431.906	0.0146
	464.483	0.00808

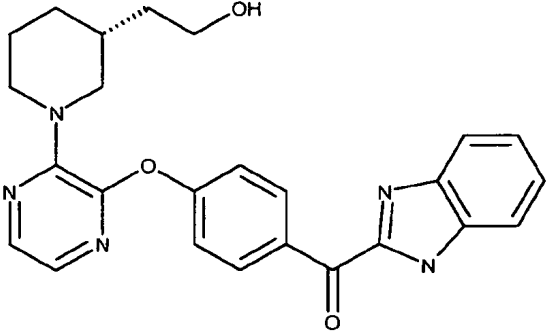
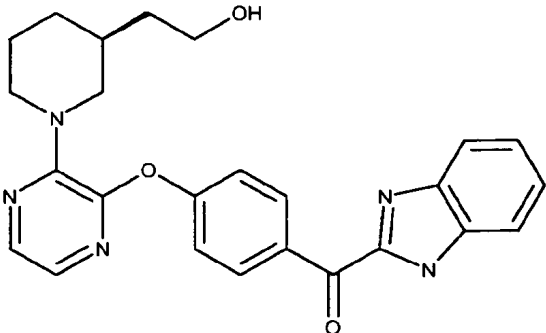
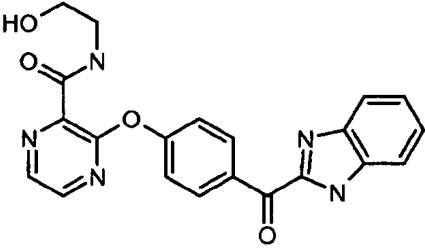
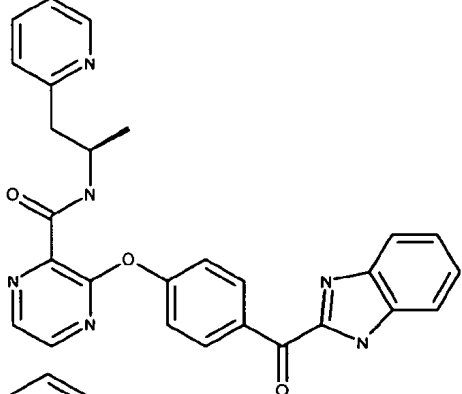
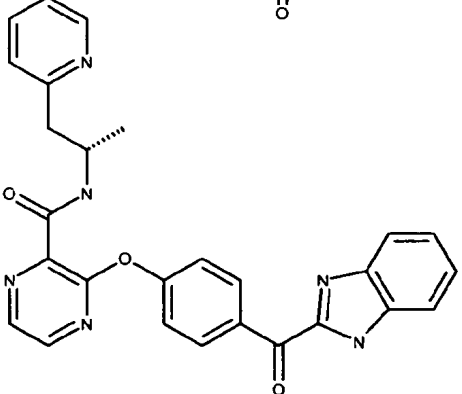
 <chem>O[C@@H]1CCCCC1c2ncnc(Oc3ccc(cc3)C(=O)C4=CN5C=CC=C5N4)n2</chem>	414.463	0.000426
 <chem>O[C@H]1CCCCC1c2ncnc(Oc3ccc(cc3)C(=O)C4=CN5C=CC=C5N4)n2</chem>		
 <chem>O[C@@H]1CCCCC1c2ncnc(Oc3ccc(cc3)C(=O)C4=CN5C=CC=C5N4)n2</chem>	414.463	0.00104
 <chem>O=C1=CN2C=CC=C2N1c3ccc(Oc4ncnc5c6cccc7cnc65)cc34</chem>	443.464	0.00359

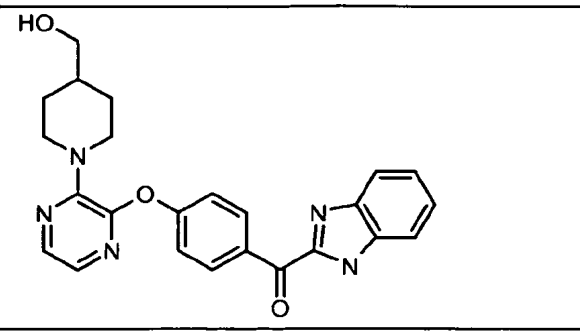
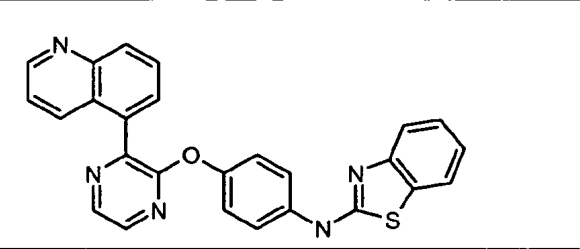
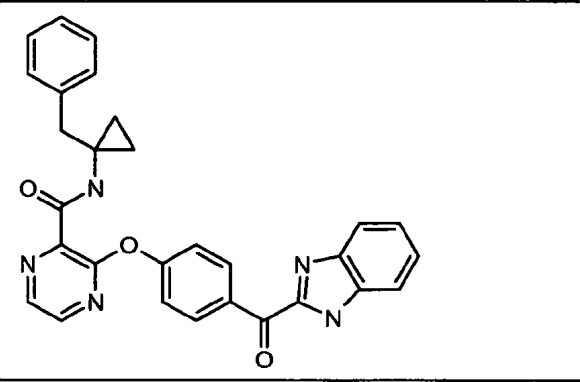
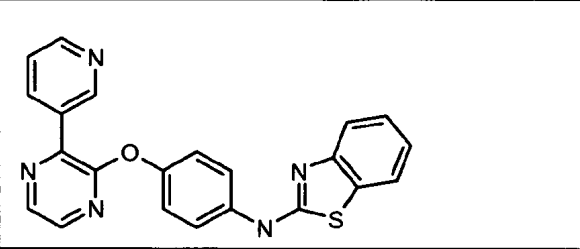
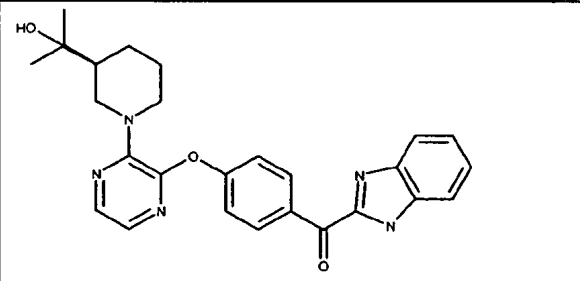
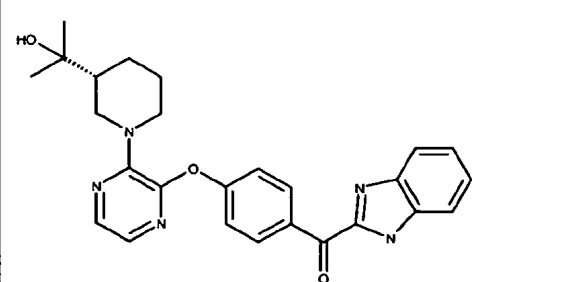
		
	467.487	0.00373
	431.45	0.0454
	443.464	0.00318
	427.486	0.00412

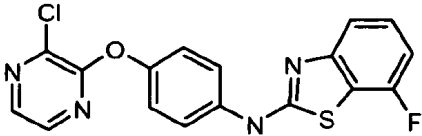
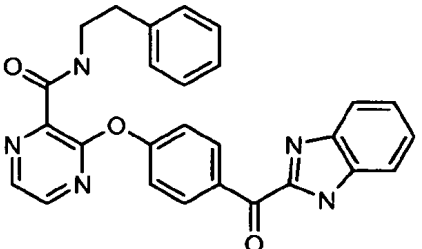
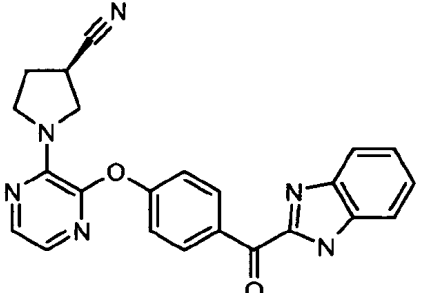
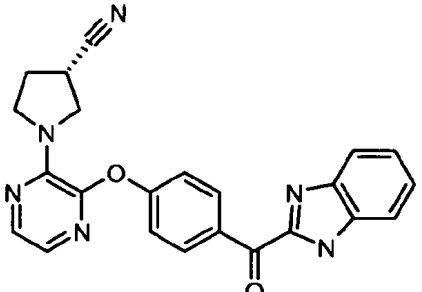
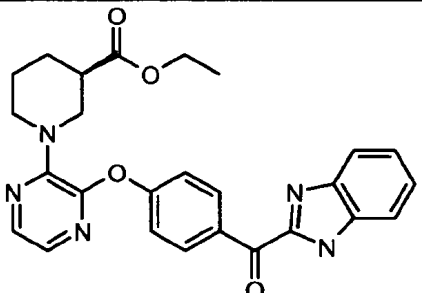
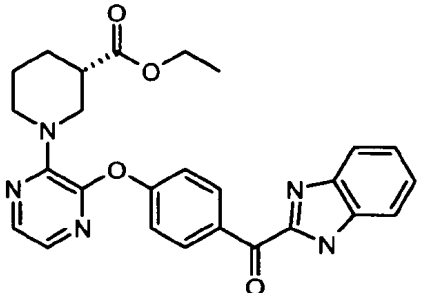


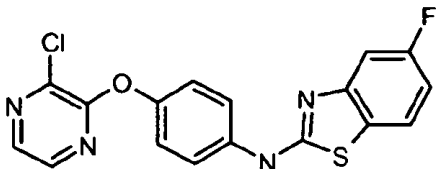
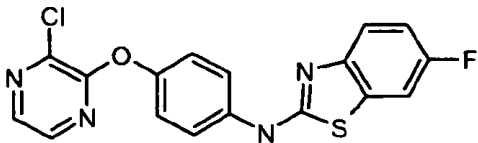
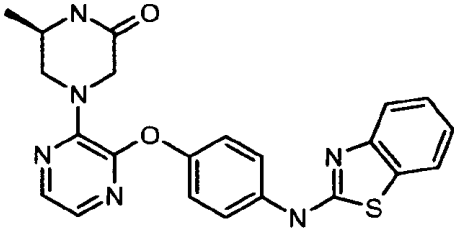
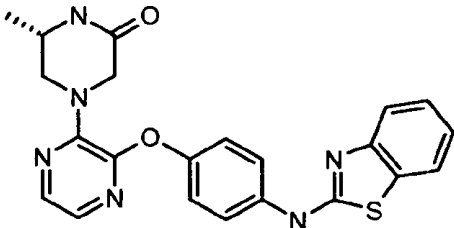
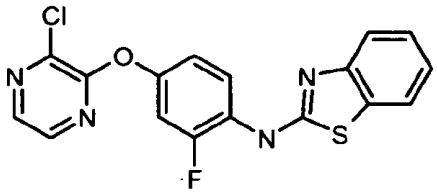
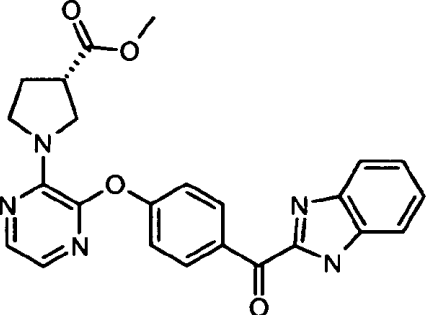
	447.561	0.00461
	401.424	0.00512
	531.492	0.0246
 	443.505	0.000749

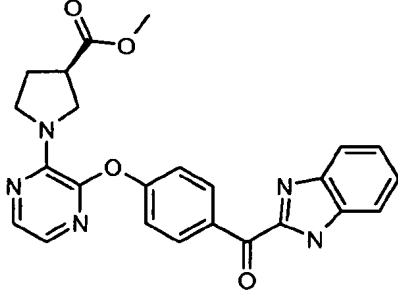
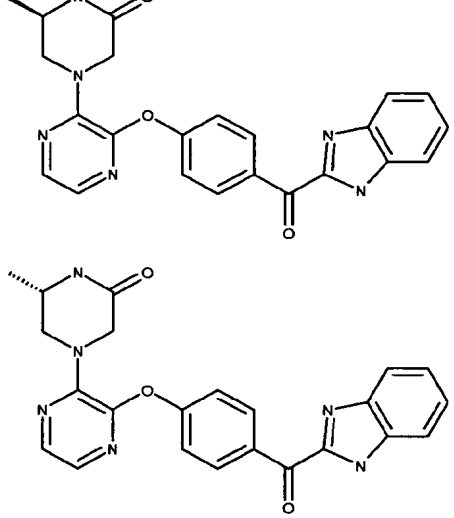
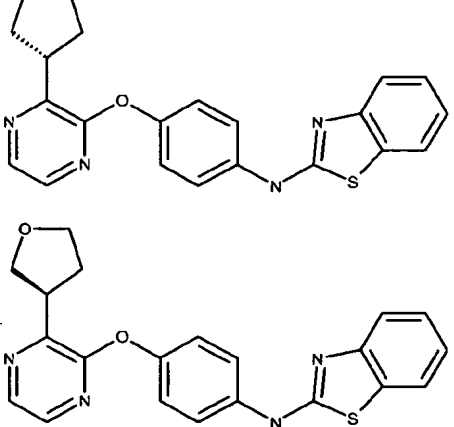
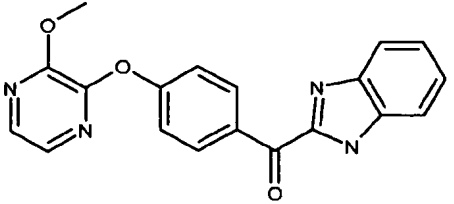
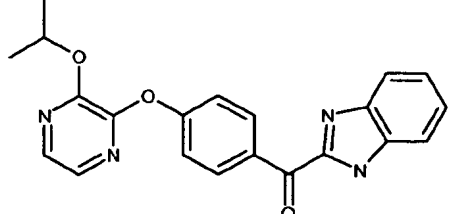
 	426.474	0.004
	443.461	0.00118
	368.754	1.58
	351.752	0.171

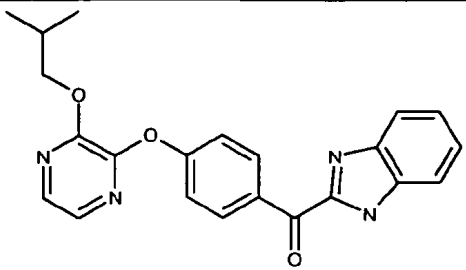
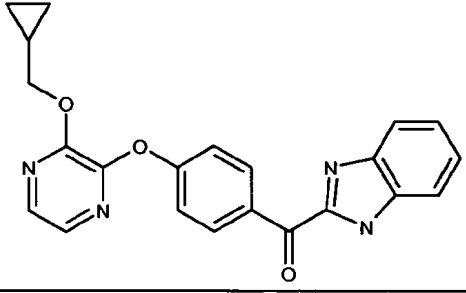
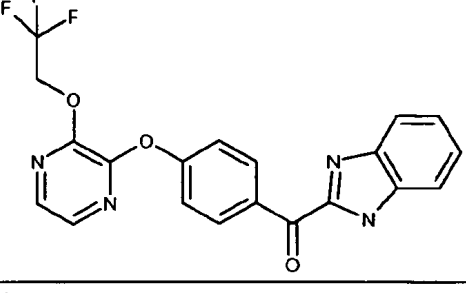
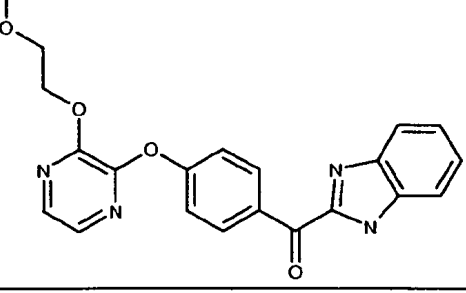
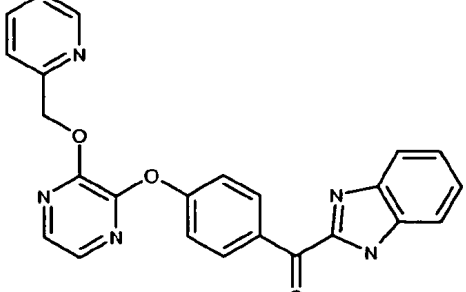
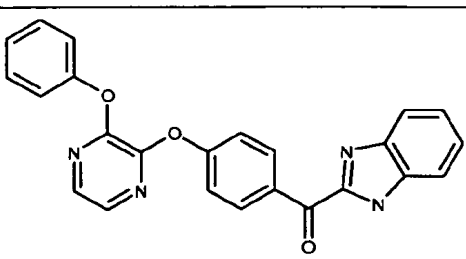
 	443.505	0.00186
	403.396	0.0655
 	478.51	0.00472

 <chem>OCN1CCN(C1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>	429.478	0.00032
 <chem>c1ccc2c(c1)cnc2Oc3ncnc3C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>	447.52	0.0144
 <chem>C1CC1CN(C2=CC=CC=C2)C(=O)c3nc4ccccc4n3Oc5ncnc5</chem>	489.533	0.000575
 <chem>c1ccc2c(c1)cnc2Oc3ncnc3C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>	397.461	0.0104
 <chem>CC(C)(C)N1CCN(C1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>	457.531	0.029
 <chem>CC(C)(C)N1CCN(C1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)c4nc5ccccc5n4</chem>		

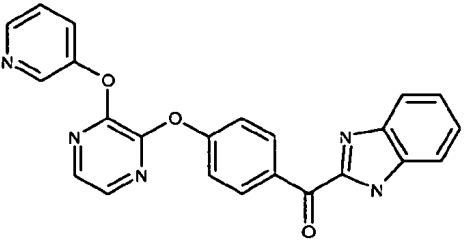
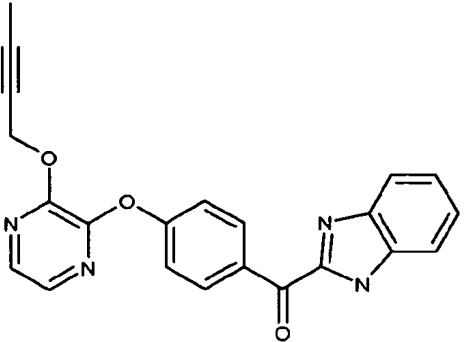
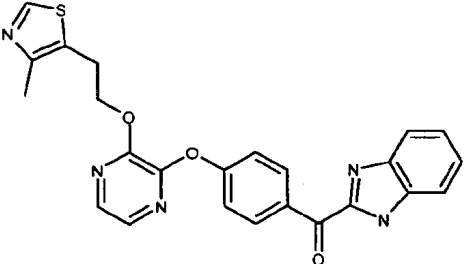
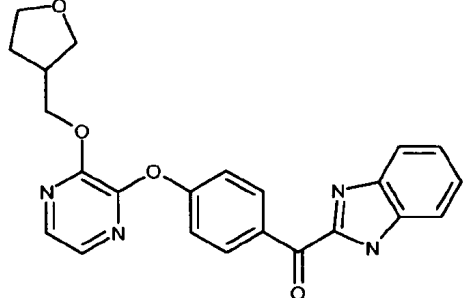
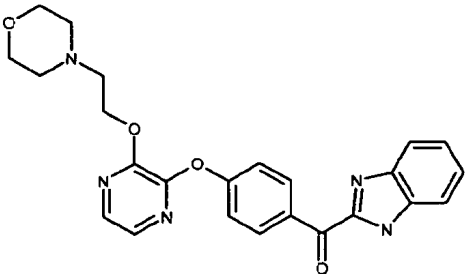
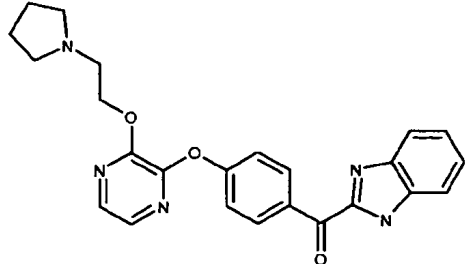
	372.81	0.751
	463.495	0.00447
	410.435	0.00176
	410.435	0.00132
	471.515	0.0108
	471.515	0.000843

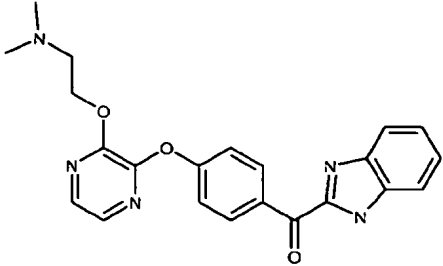
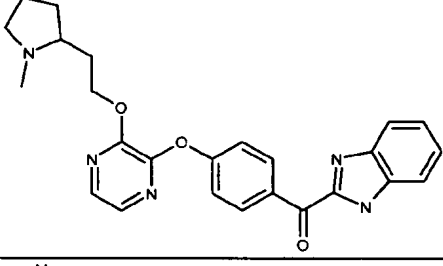
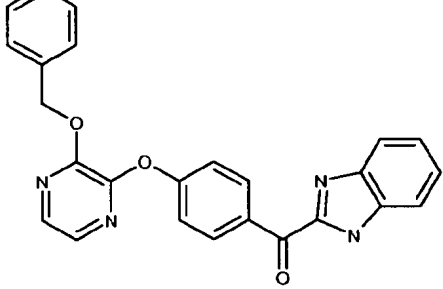
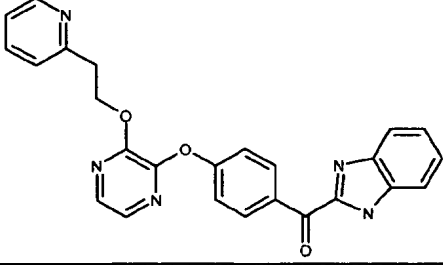
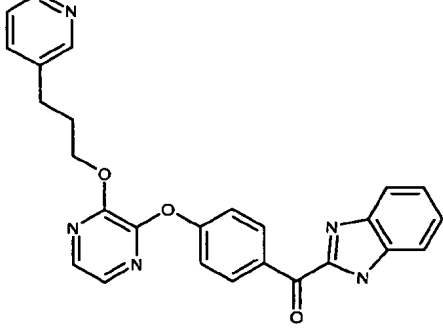
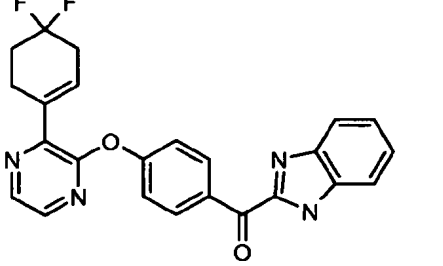
	372.81	>30
	372.81	0.538
	432.506	0.00305
	432.506	0.0171
	372.81	0.614
	443.461	0.00421

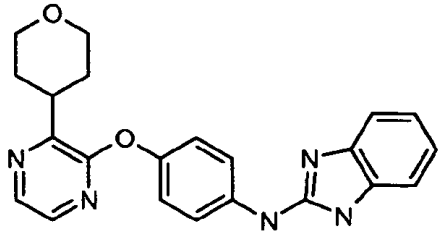
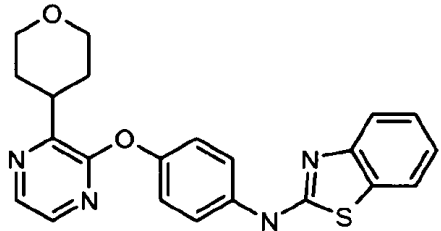
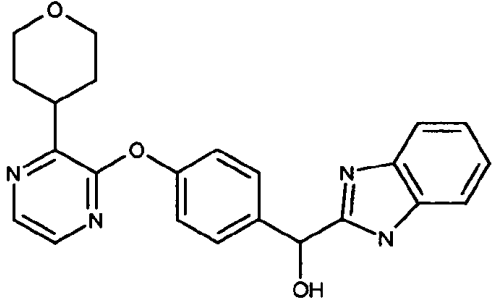
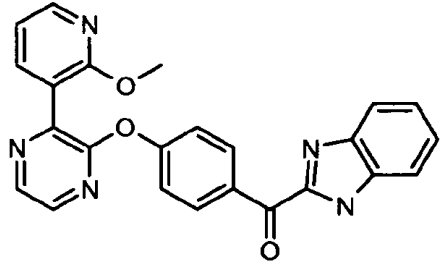
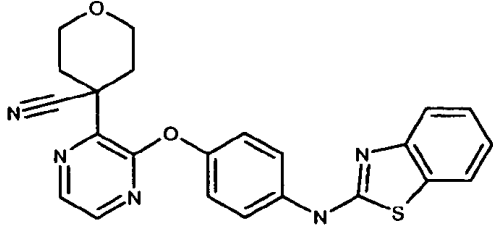
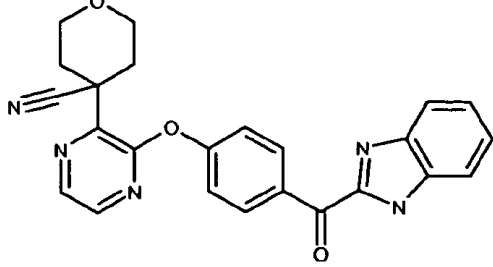
	443.461	0.00135
	428.45	0.00257
	390.465	0.00203
	346.345	0.0436
	374.398	0.0566

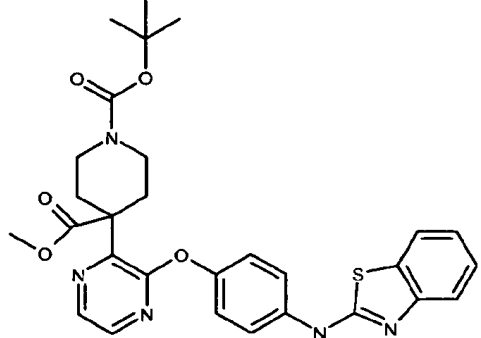
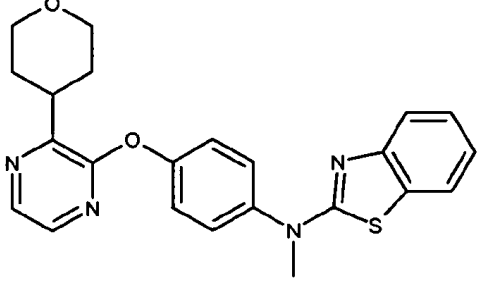
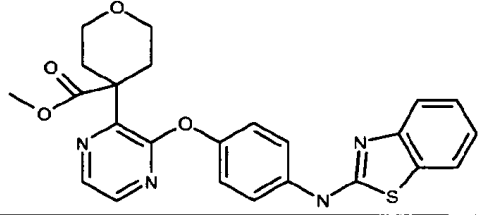
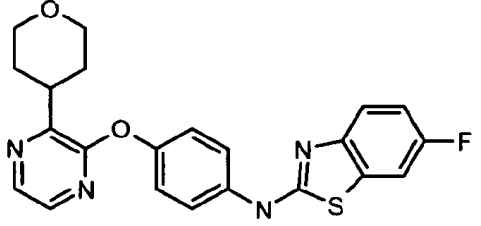
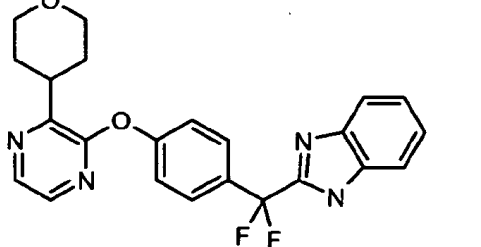
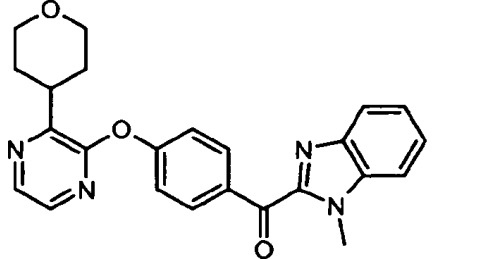
	388.425	0.0262
	386.409	0.164
	414.342	0.187
	390.397	0.0291
	423.43	1.71
	408.415	2.12

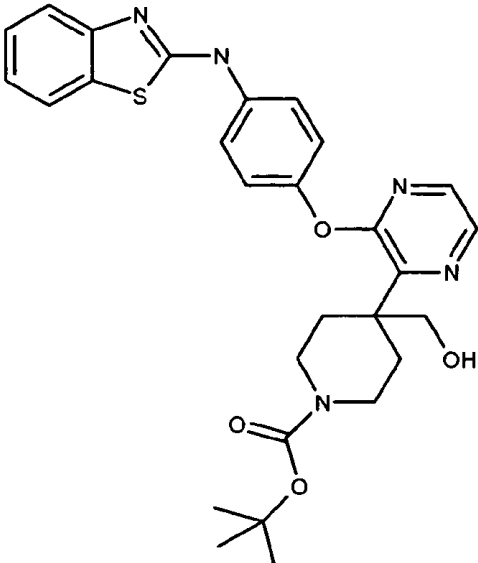
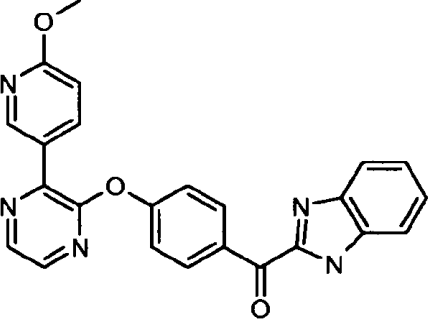
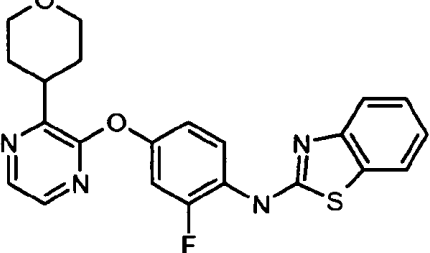
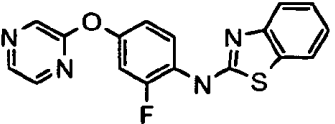
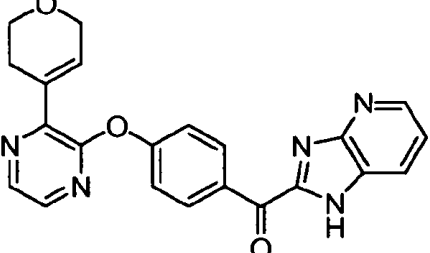


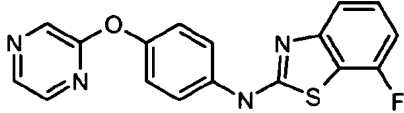
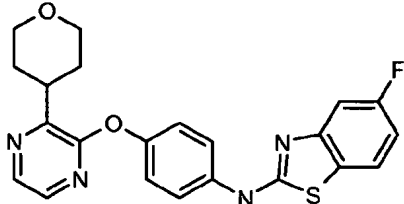
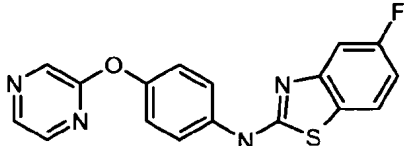
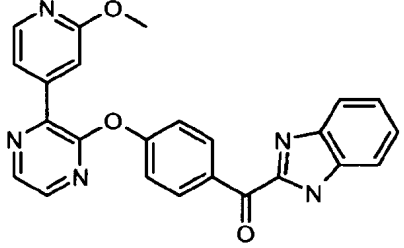
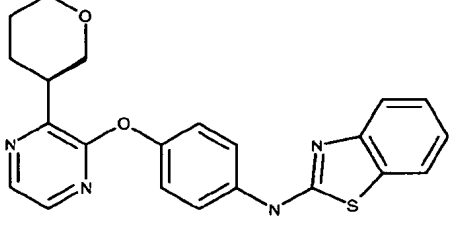
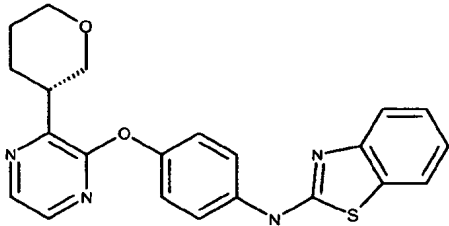
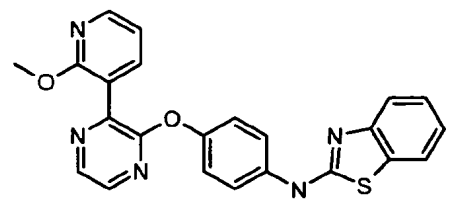
	409.404	0.0515
	384.393	0.673
	457.512	0.00186
	416.435	0.00556
	445.477	0.0895
	429.478	0.541

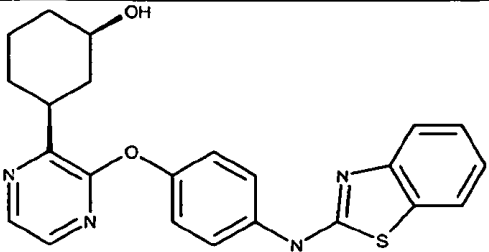
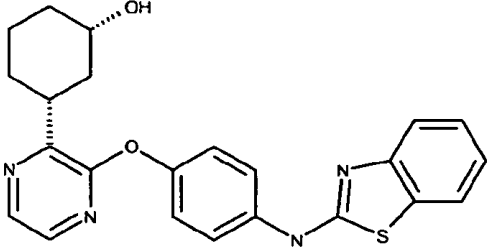
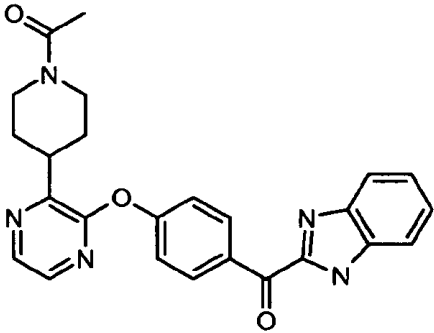
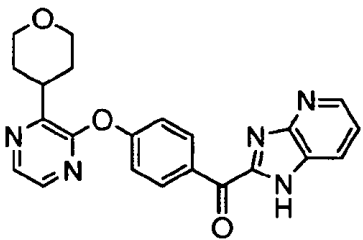
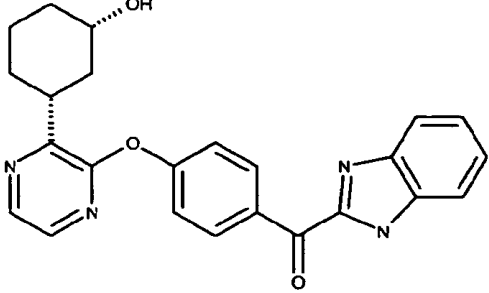
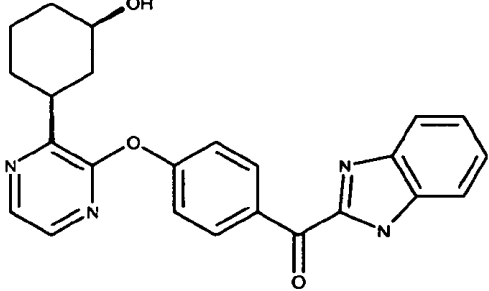
	403.44	0.486
	443.505	0.235
	423.43	0.014
	437.457	0.00805
	451.484	0.0109
	432.428	0.0142

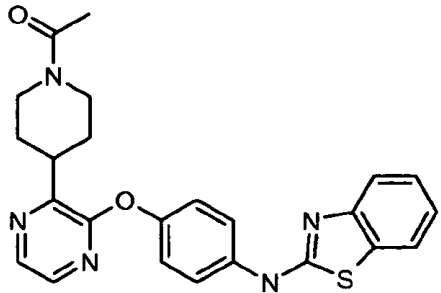
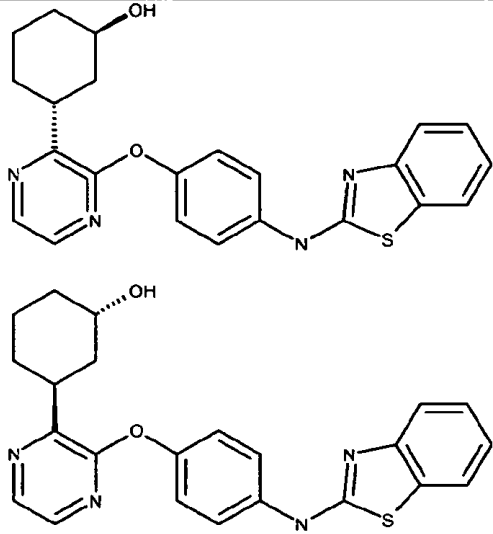
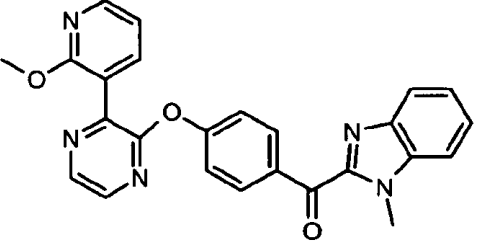
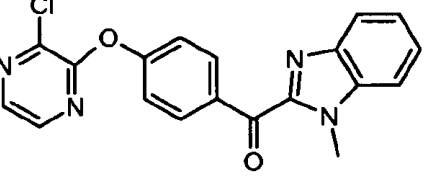
	387.441	0.000101
	404.492	0.000606
	402.452	0.386
	423.43	0.000321
	429.502	0.00446
	425.446	0.0025

	561.66	0.245
	418.519	0.0118
	462.528	0.00628
	422.482	0.000661
	422.433	0.0529
	414.463	0.00131

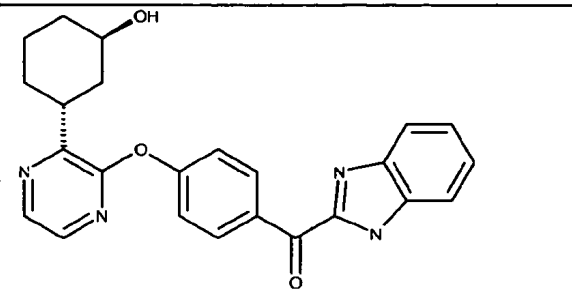
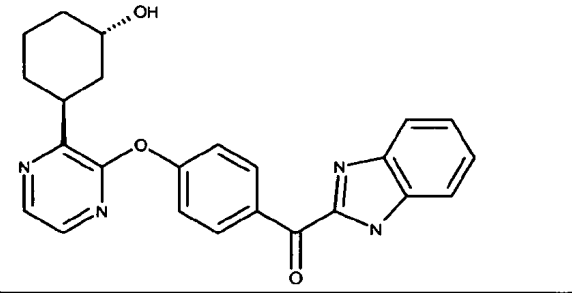
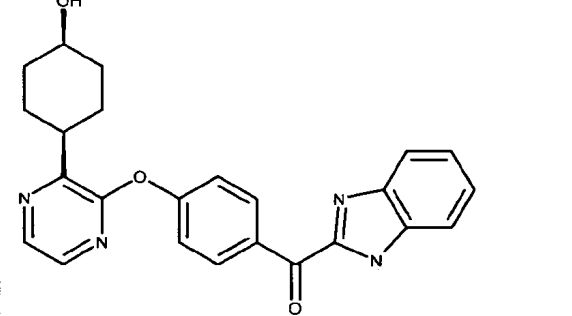
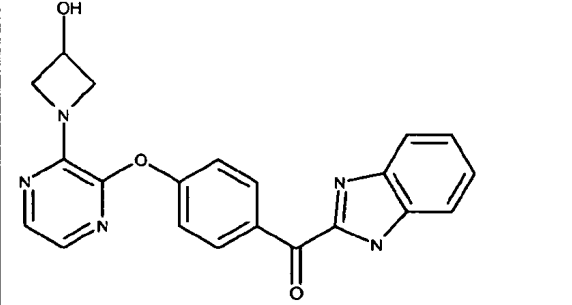
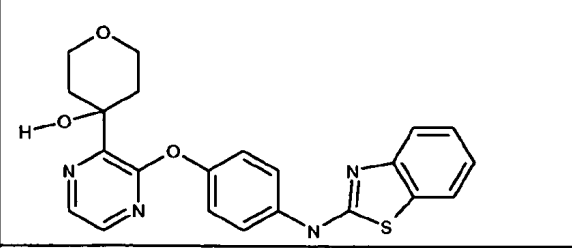
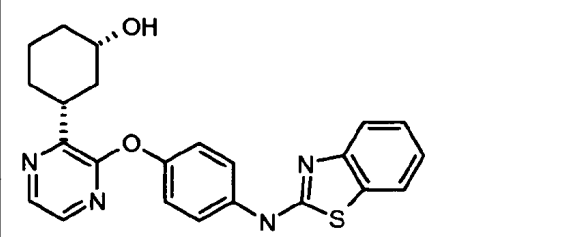
	533.65	0.251
	423.43	0.0142
	422.482	0.00264
	338.365	0.777
	399.408	0.0317

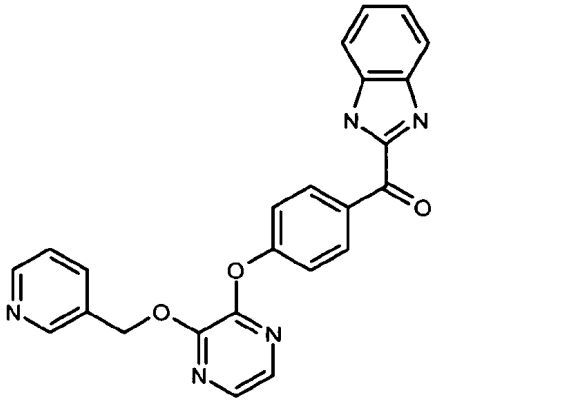
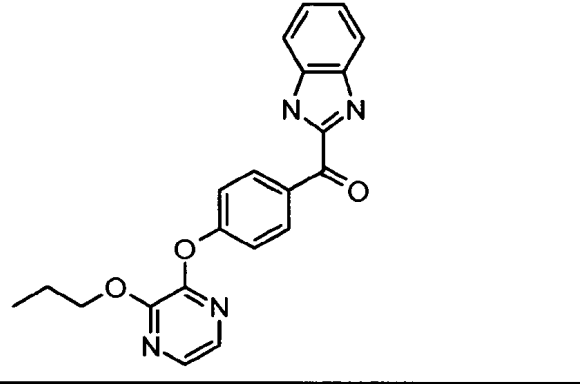
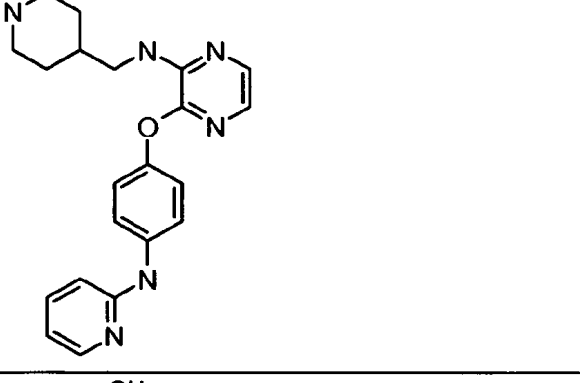
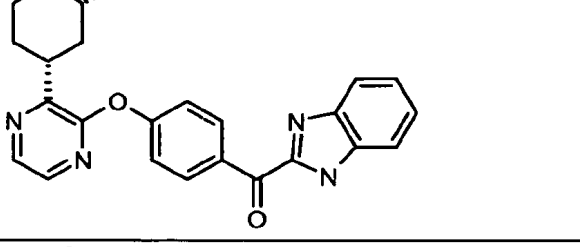
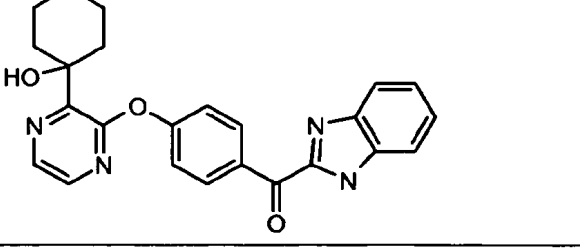
	338.365	0.803
	422.482	0.0118
	338.365	12.5
	423.43	0.00756
	404.492	0.00243
		
	427.486	0.00367

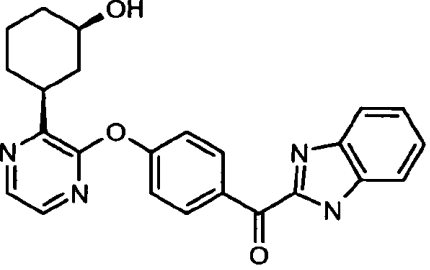
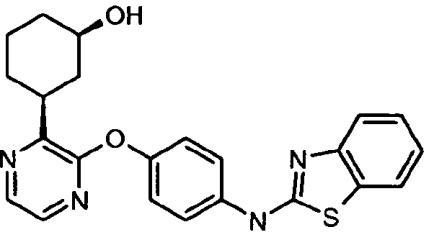
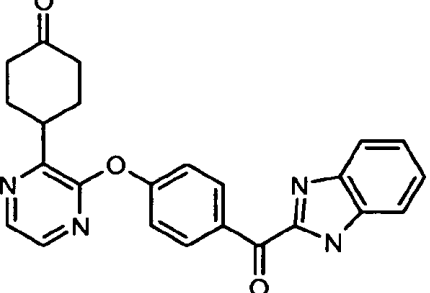
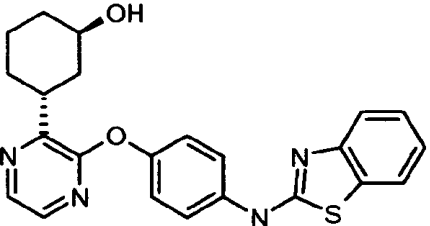
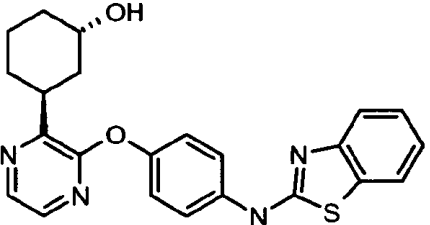
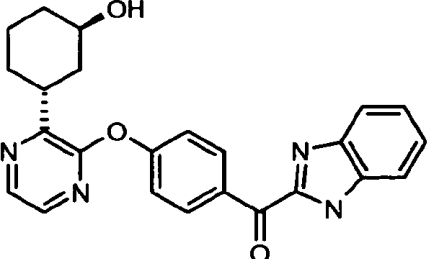
 	418.519	0.00232
	441.489	0.000182
	401.424	0.00772
 	414.463	0.00102

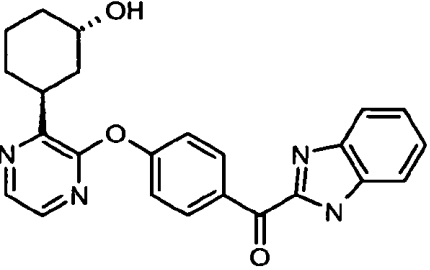
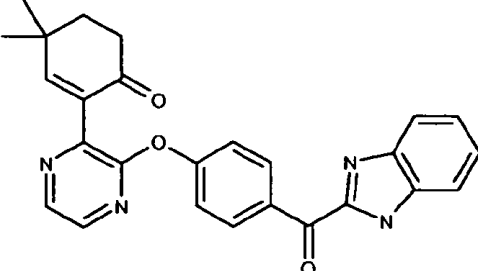
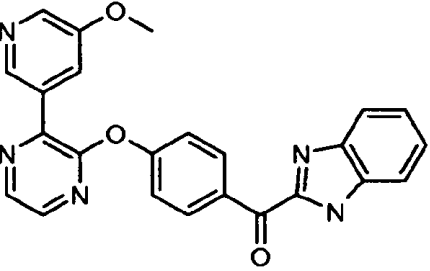
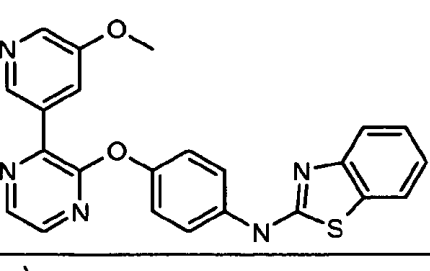
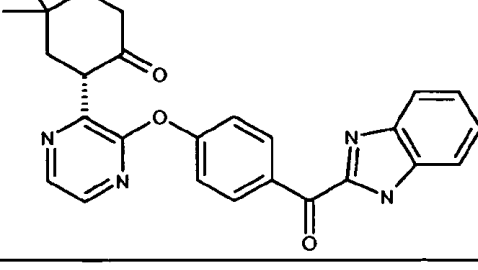
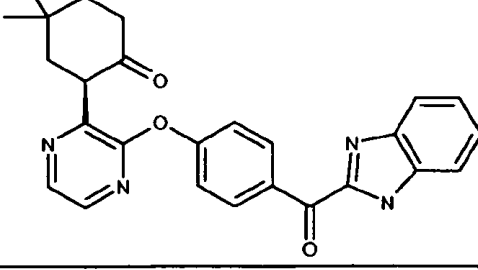
	445.545	0.000059
	418.519	0.00157
	437.457	0.000594
	364.791	0.187

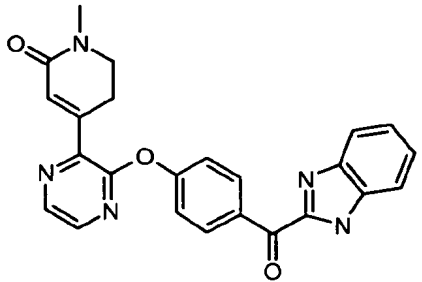
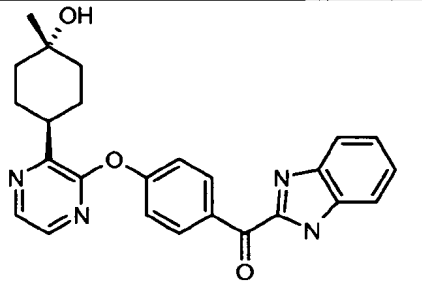
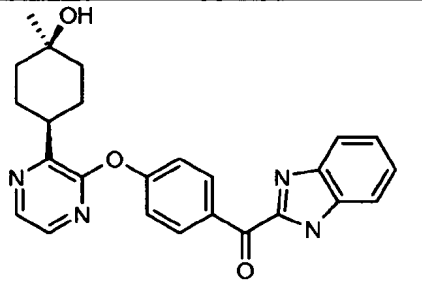
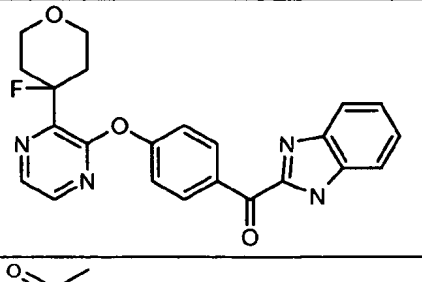
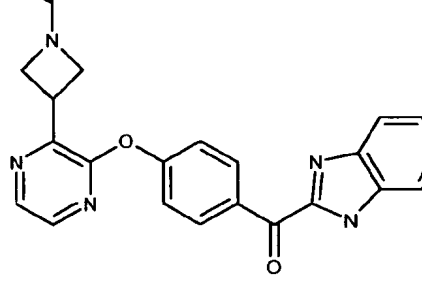
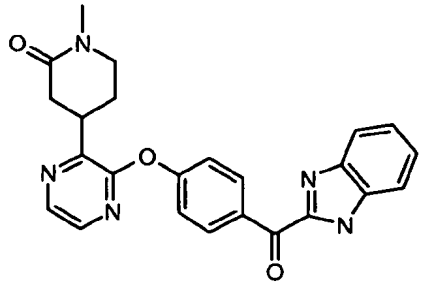


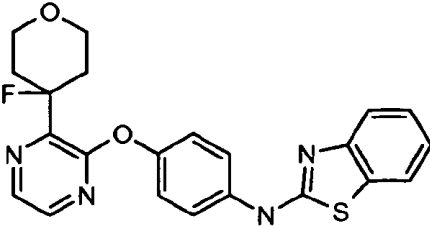
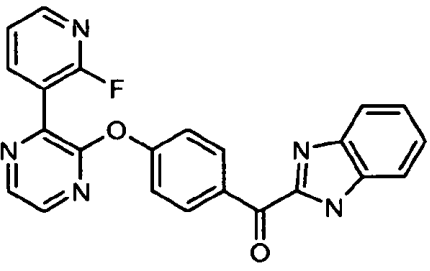
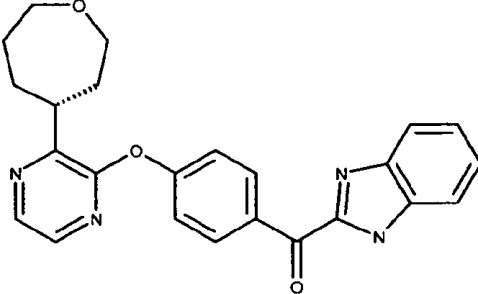
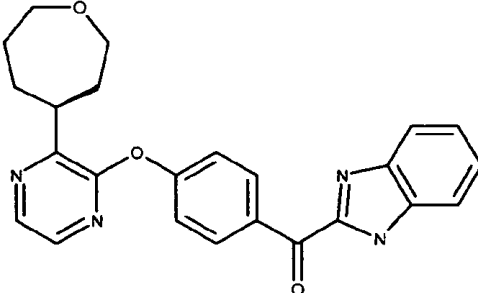
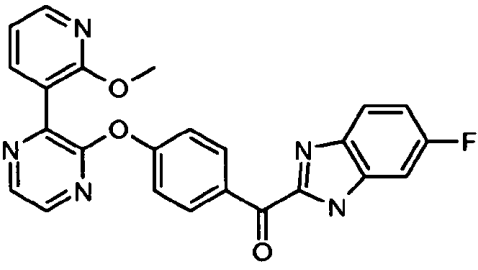
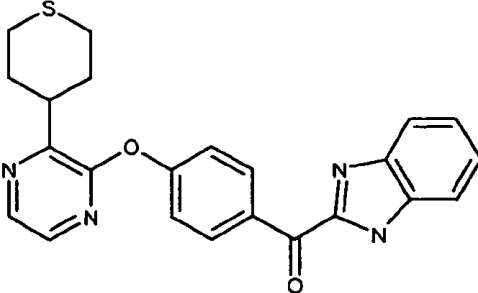
		
	414.463	0.00125
	414.463	0.00136
	387.397	0.00694
	420.491	0.000902
	418.519	0.00133

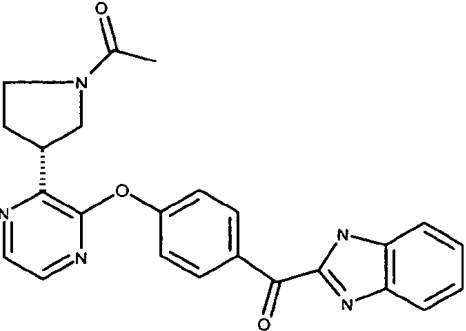
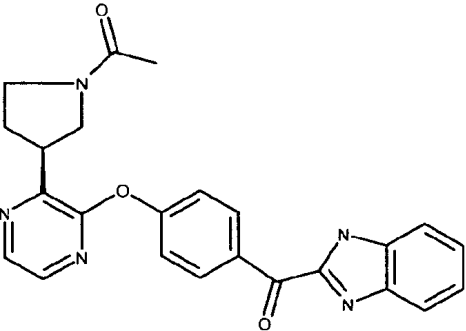
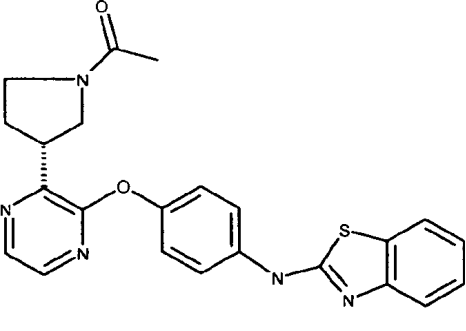
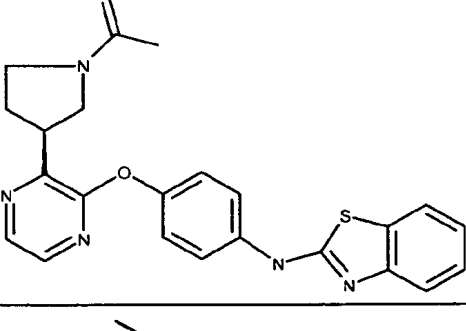
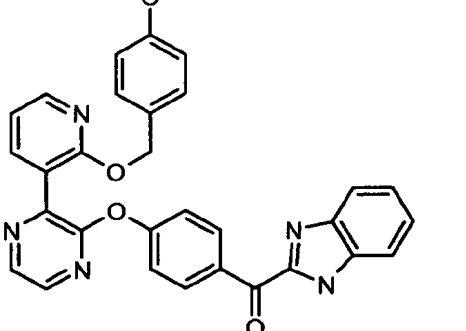
	423.43	0.0388
	374.398	0.0252
	376.462	0.814
	414.463	0.00116
	416.435	0.00216

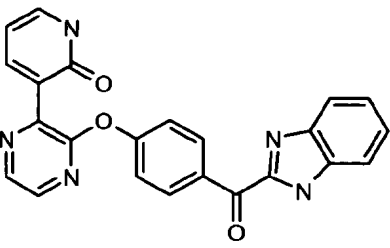
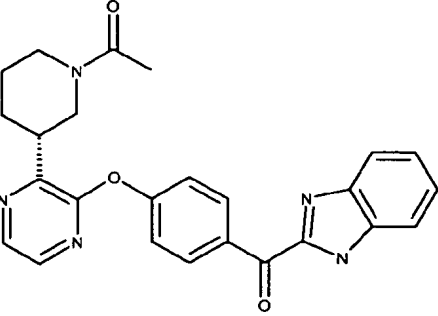
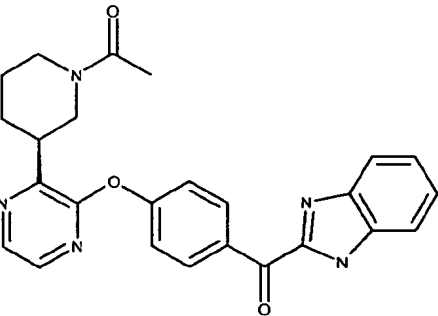
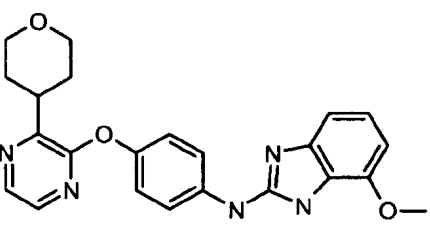
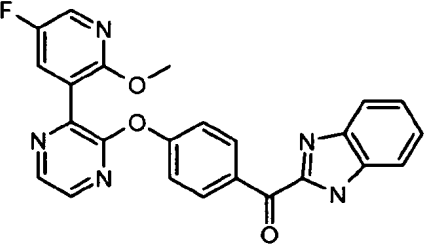
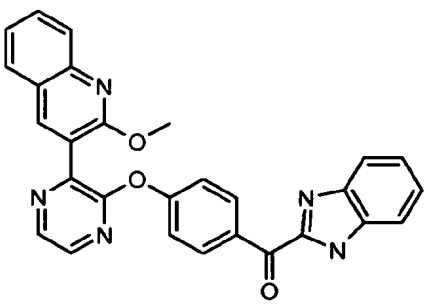
	414.463	0.000961
	418.519	0.00222
	412.447	0.000199
	418.519	0.00254
	418.519	0.00134
	414.463	0.000992

	414.463	0.00112
	438.485	0.166
	423.43	0.00542
	427.486	0.0122
	440.501	0.0418
	440.501	0.154

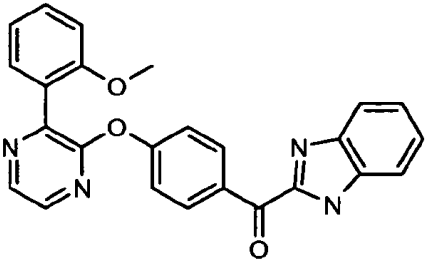
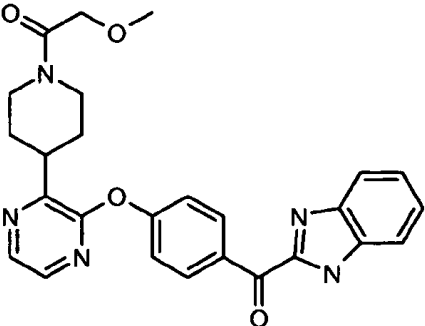
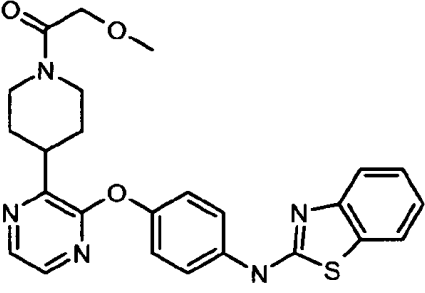
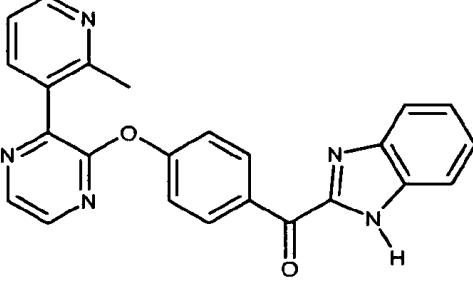
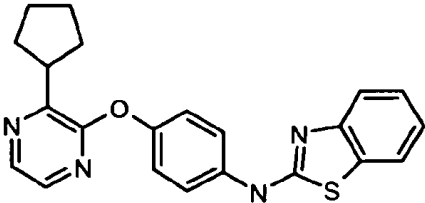
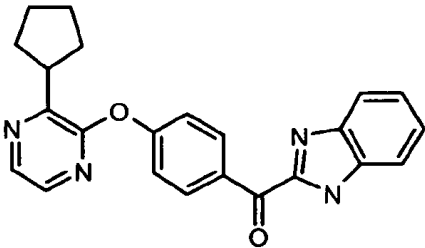
	425.446	0.00186
	428.49	0.000748
	428.49	0.00142
	418.426	0.00183
	413.435	0.00271
	427.462	0.00602

	422.482	0.0122
	411.395	0.00353
		
	414.463	0.00122
	441.42	0.00584
	416.503	0.00185

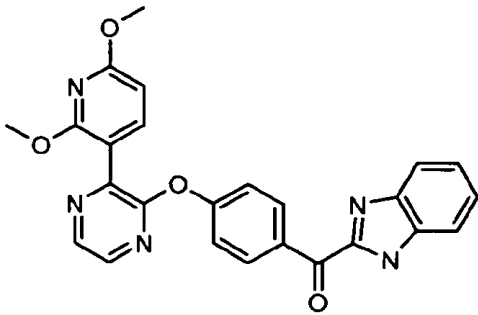
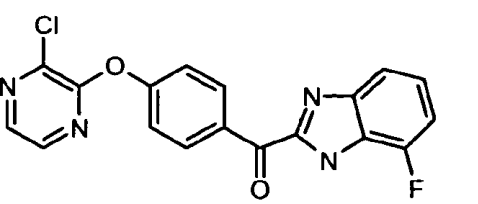
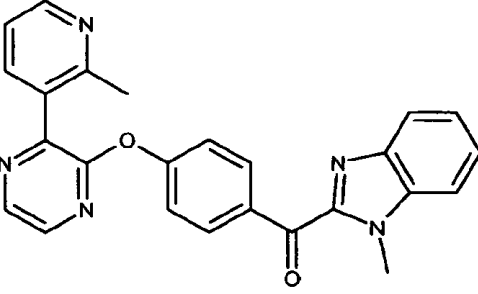
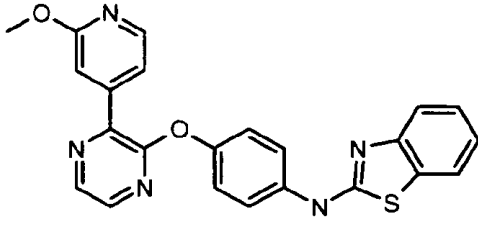
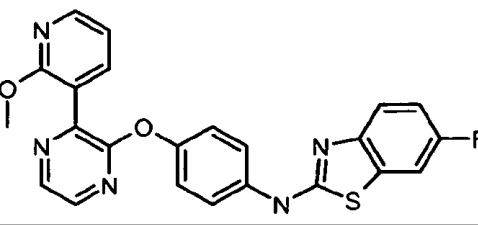
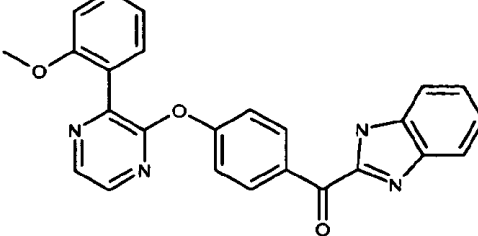
		
	427.462	0.00763
		
	431.518	0.00182
	529.554	0.0109

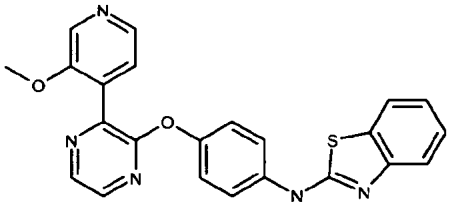
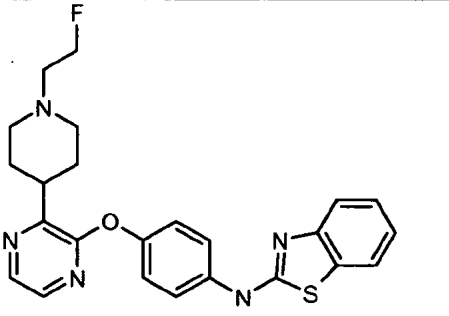
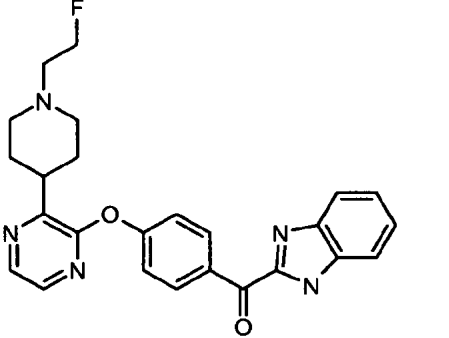
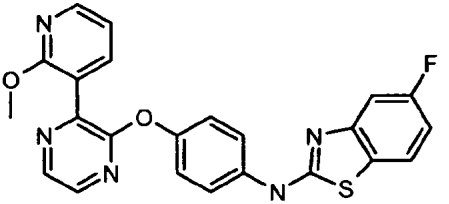
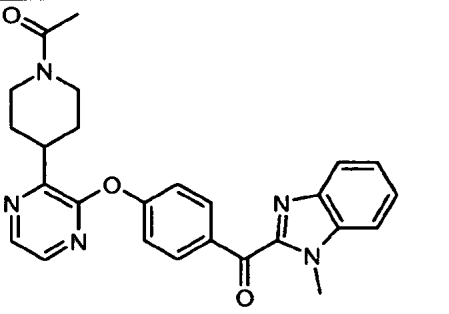
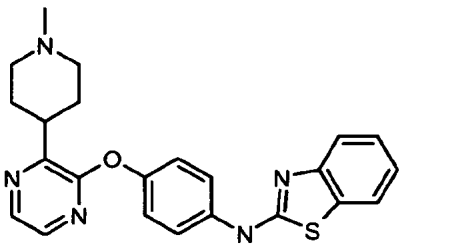
	409.404	0.00708
		
	441.489	0.00296
	417.467	0.000186
	441.42	0.00295
	473.49	0.224

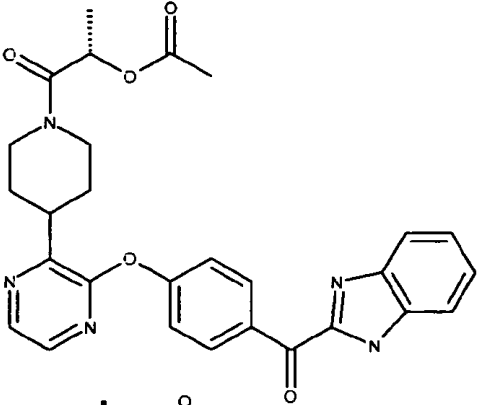
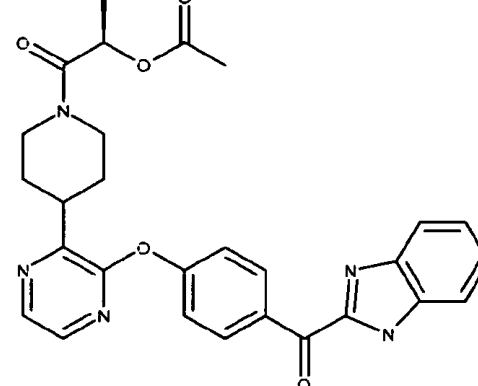
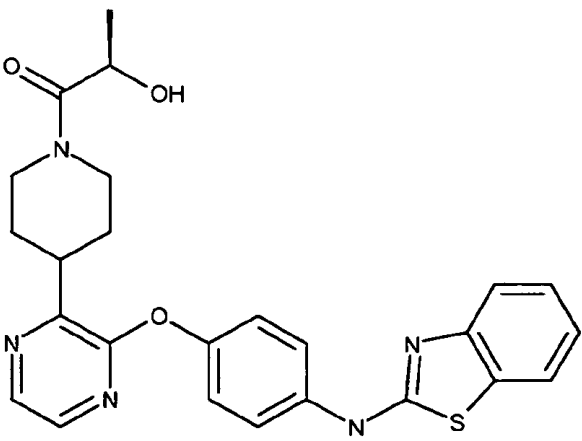
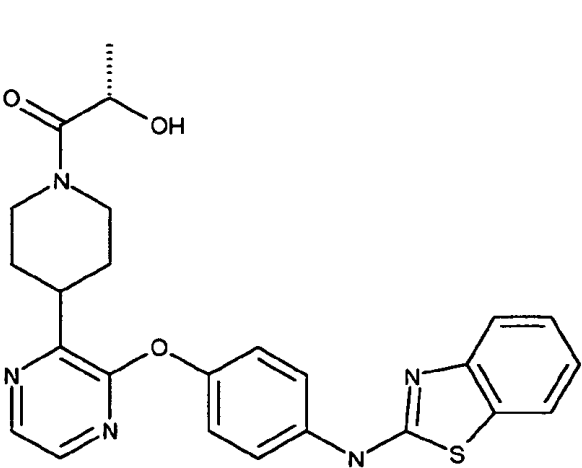


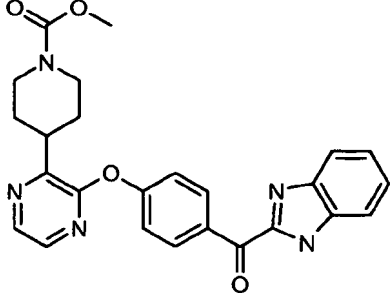
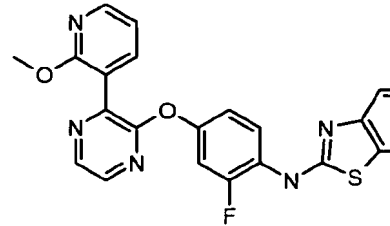
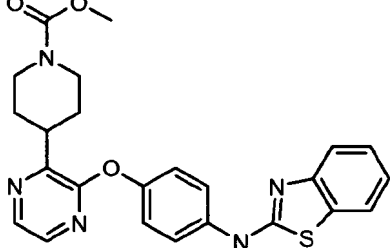
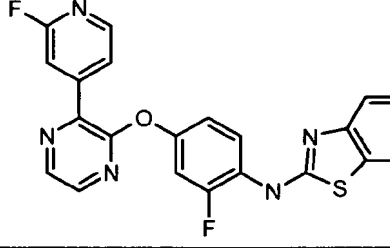
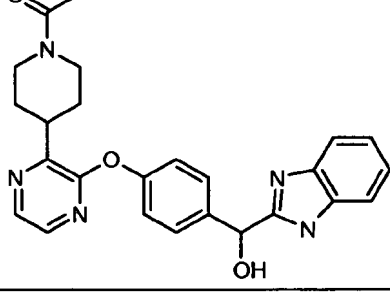
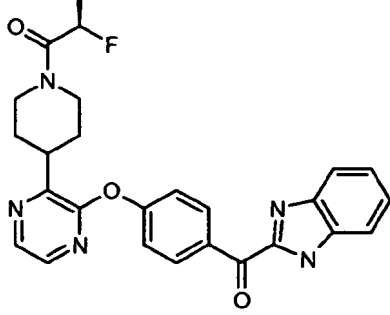
	422.442	0.0029
	471.515	0.0000365
	475.571	0.000024
	407.431	0.00207
	388.493	0.00496
	384.437	0.00176

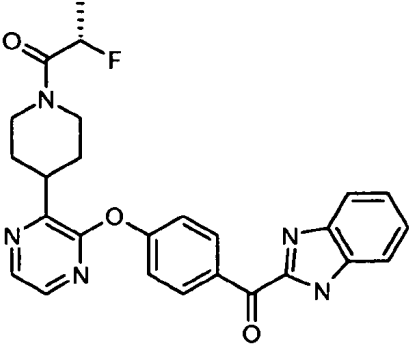
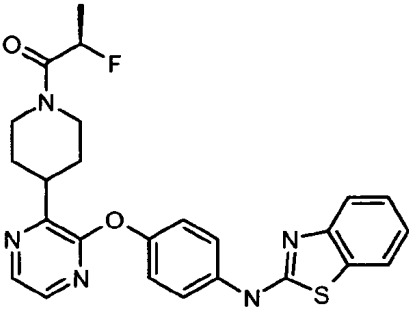
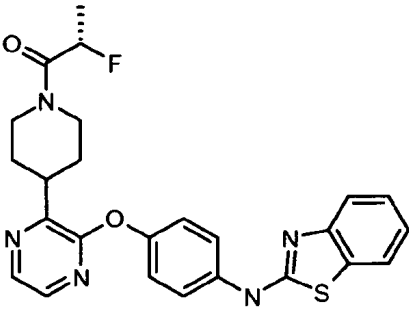
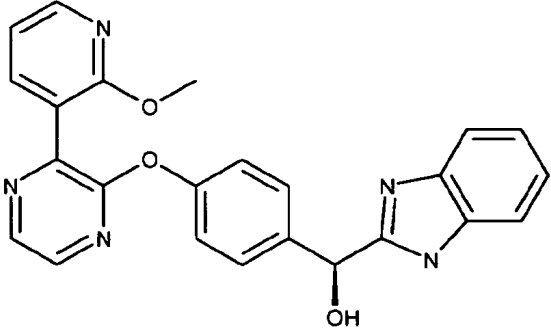
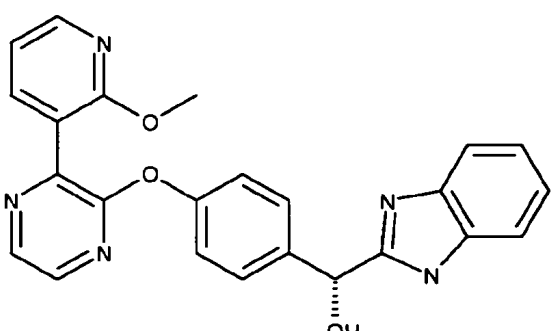


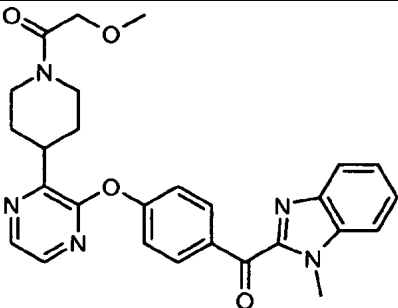
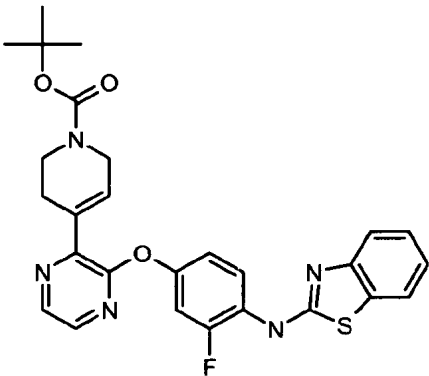
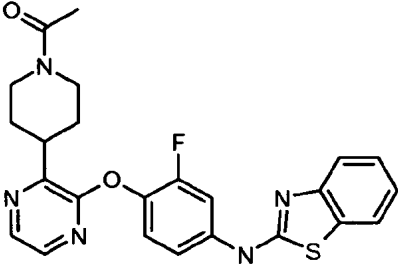
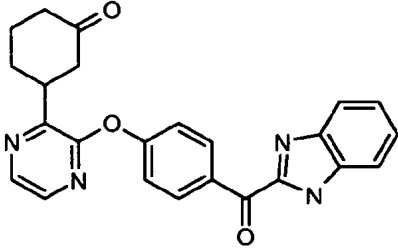
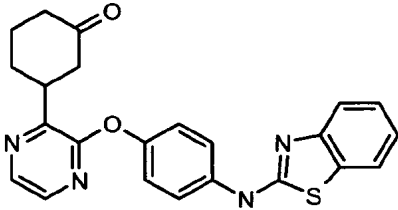
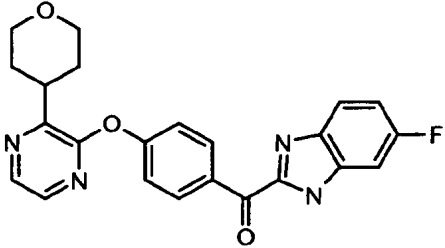
	453.456	0.000577
	368.754	0.406
	421.458	0.00878
	427.486	0.0464
	445.476	0.0072
	423.43	0.000489

	427.486	0.00191
	449.552	0.00324
	445.496	0.0025
	445.476	0.0497
	455.516	0.000174
	417.535	0.00592

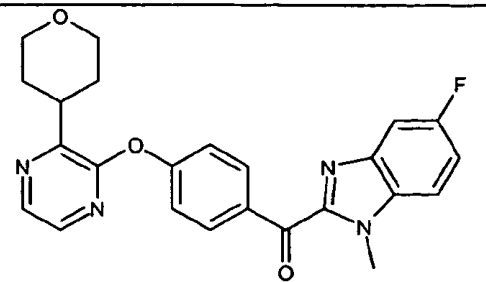
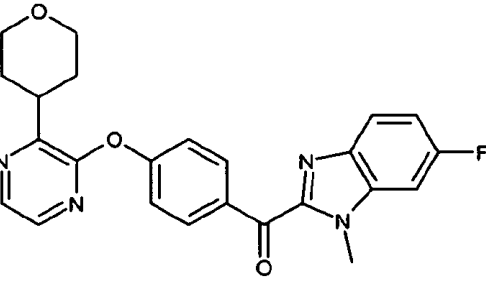
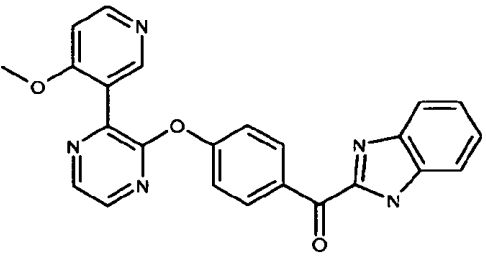
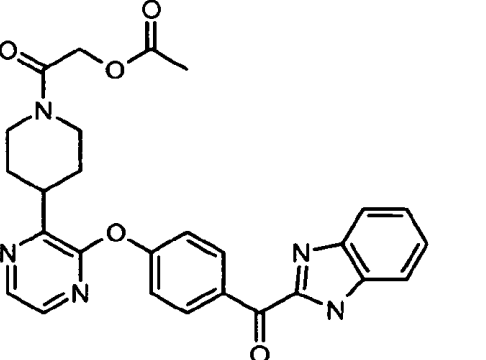
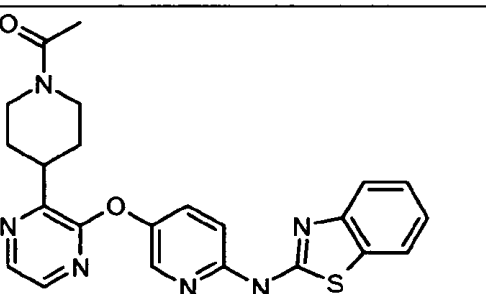
 	<p>513.551</p>	<p>0.000119</p>
 	<p>475.571</p>	<p>0.0000455</p>

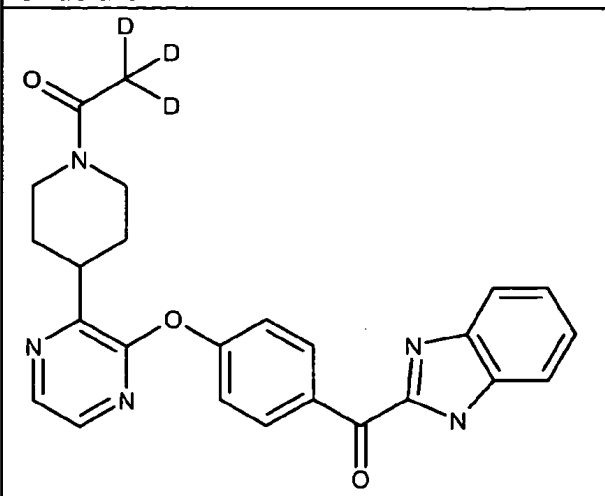
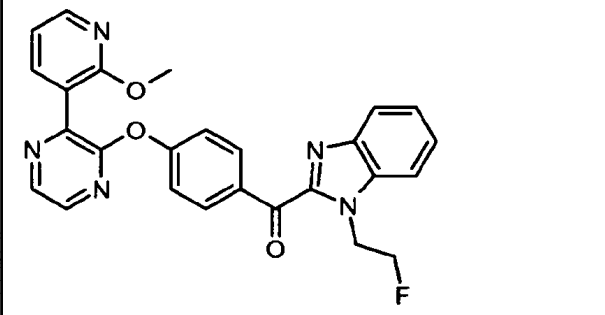
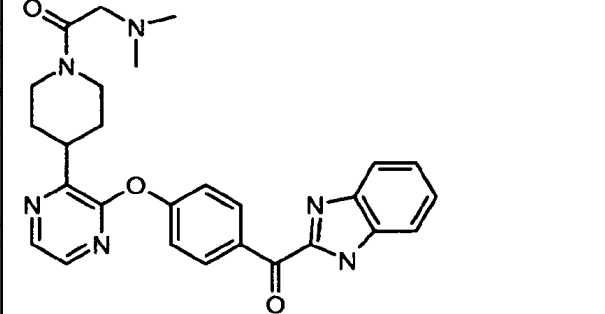
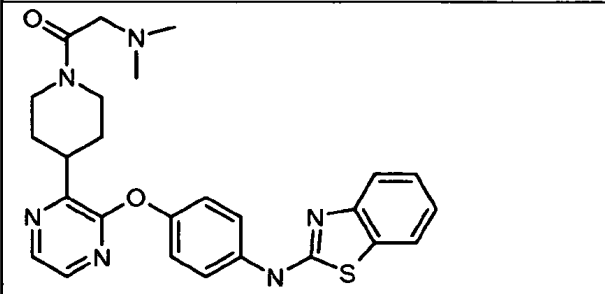
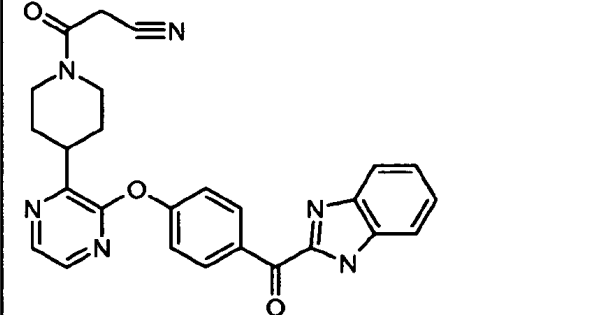
 <chem>COC(=O)N1CCN(CC1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)N4C=NC5=CC=CC=C45</chem>	457.488	0.0000615
 <chem>COC1=CC=NC=C1c2ncnc2Oc3ccc(cc3)N4C=NC5=CC=CC=C45</chem>	445.476	0.00268
 <chem>COC(=O)N1CCN(CC1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)N4C=NC5=CC=CC=C45</chem>	461.544	0.000206
 <chem>Fc1ccncc1c2ncnc2Oc3ccc(cc3)N4C=NC5=CC=CC=C45</chem>	433.441	0.0631
 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(O)N4C=NC5=CC=CC=C45</chem>	443.505	0.019
 <chem>CC(F)C(=O)N1CCN(CC1)c2ncnc2Oc3ccc(cc3)C(=O)N4C=NC5=CC=CC=C45</chem>	473.506	0.000005

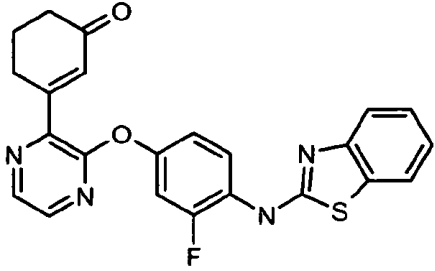
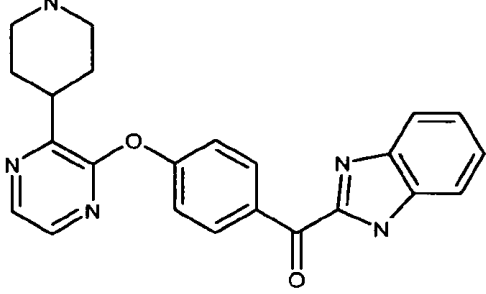
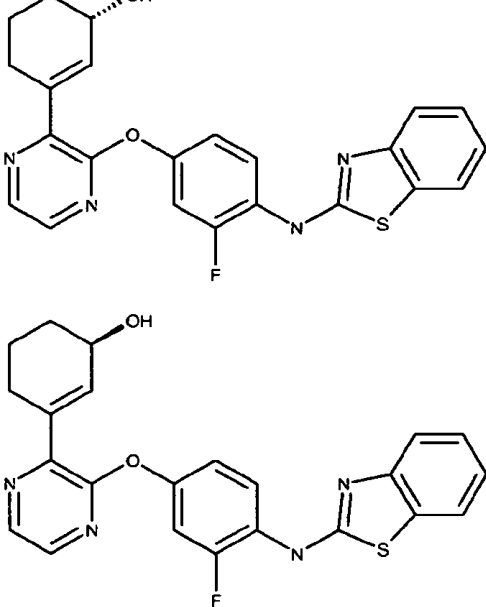
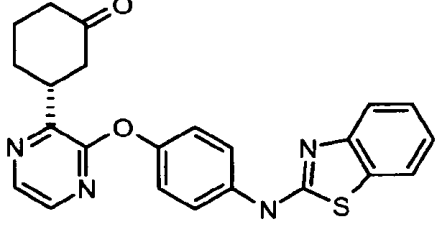
	473.506	0.000137
	477.562	0.000031
	477.562	0.000156
	425.446	0.0149
		

	485.541	0.000521
	519.598	0.07
	463.535	0.00112
	412.447	0.00133
	416.503	0.00121
	418.426	0.000593



		
	432.453	0.00465
	423.43	0.000533
	499.525	0.0000175
	446.533	0.00059

	444.507	0.000105
	469.474	0.00583
	484.557	0.00143
	488.613	0.000705
	466.499	0.000025

	432.477	0.0221
	399.452	0.0077
	434.493	0.0079
	416.503	0.00112

## EJEMPLO 2

5 DÉFICITS INDUCIDOS POR APOMORFINA EN LA INHIBICIÓN PREPULSO DE LA RESPUESTA DE SOBRESALTO EN RATAS, UNA PRUEBA *IN VIVO* PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD ANTIPSICÓTICA

Los trastornos del pensamiento que son característicos de la esquizofrenia pueden resultar de una incapacidad para filtrar, o regular, información sensoriomotriz. La capacidad para regular la información sensoriomotriz puede someterse a prueba en muchos animales así como en seres humanos. Una prueba que se usa comúnmente es la inversión de déficits inducidos por apomorfina en la inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto. La respuesta de sobresalto es un reflejo a un estímulo intenso repentino tal como una ráfaga de ruido. En este ejemplo, se exponen ratas a una ráfaga repentina de ruido, a un nivel de 120 db durante 40 mseg., por ejemplo, se mide la

10

actividad de reflejo de las ratas. El reflejo de las ratas a la ráfaga de ruido puede atenuarse si el estímulo de sobresalto va precedido por un estímulo de intensidad inferior, a de 3 db a 12 db por encima del fondo (65 db), lo que atenúa el reflejo de sobresalto en del 20% al 80%.

5 La inhibición prepulso del reflejo de sobresalto, descrita anteriormente, puede atenuarse mediante fármacos que afectan a las rutas de señalización del receptor en el SNC. Un fármaco usado comúnmente es el agonista del receptor de dopamina, apomorfina. La administración de apomorfina reduce la inhibición del reflejo de sobresalto producido por el prepulso. Fármacos antipsicóticos tales como haloperidol evitan que la apomorfina reduzca la inhibición prepulso del reflejo de sobresalto. Este ensayo puede usarse para someter a prueba la eficacia antipsicótica de inhibidores de PDE10, ya que reducen el déficit inducido por apomorfina en la inhibición prepulso del sobresalto.

#### EJEMPLO 3

##### RESPUESTA DE EVITACIÓN CONDICIONADA (CAR) EN RATAS, UNA PRUEBA *IN VIVO* PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD ANTIPSICÓTICA

15 La respuesta de evitación condicionada (CAR) se produce, por ejemplo, cuando un animal aprende que un tono y una luz predicen el inicio de una leve descarga eléctrica en la pezuña. El sujeto aprende que cuando se activan el tono y la luz, debe abandonar la cámara y entrar en una zona segura. Todos los fármacos antipsicóticos conocidos reducen esta respuesta de evitación a dosis que no provocan sedación. El examen de la capacidad de compuestos de prueba para suprimir la evitación condicionada se ha usado ampliamente durante casi cincuenta años para seleccionar fármacos con propiedades antipsicóticas útiles.

20 En este ejemplo, se coloca un animal en una caja de vaivén de dos cámaras y se le presentó un estímulo condicionado (CS) neutro que consistía en una luz y un tono, seguido por un estímulo no condicionado (US) aversivo que consistía en una leve descarga eléctrica en la pezuña a través de una rejilla del suelo en la cámara de la caja de vaivén. El animal tiene libertad para escapar del US corriendo de una cámara a otra, en la que la rejilla no está electrificada. Tras varias presentaciones del par CS-US, el animal normalmente aprende a abandonar la cámara durante la presentación del CS y evitar completamente el US. Los animales tratados con dosis clínicamente relevantes de fármacos antipsicóticos tienen una supresión de su tasa de evitaciones en presencia del CS aunque su respuesta de escape a la propia descarga eléctrica no se vea afectada.

30 Específicamente, se realiza el entrenamiento de evitación condicionada usando una caja de vaivén (Med Associates, St. Albans, VT). La caja de vaivén está dividida en 2 compartimentos iguales que contienen cada uno una fuente de luz, un altavoz que emite un tono de 85 dB cuando se activa y una rejilla electrificada que puede suministrar una descarga eléctrica a la pezuña aleatorizada. Las sesiones consisten en 20 ensayos al día (intervalo entre ensayos de 25-40 seg.) durante los cuales una iluminación de 10 seg. y un tono concurrente de 10 seg. indican el posterior suministro de una descarga eléctrica de 0,5 mA aplicada durante un máximo de 10 seg. La evitación activa, definida como el cruce al compartimento opuesto durante los estímulos de condicionamiento de 10 seg. (luz y tono), evita el suministro de la descarga eléctrica. El cruce al otro compartimento tras el suministro de la descarga eléctrica termina el suministro de la descarga eléctrica y se registra como una respuesta de escape. Si un animal no abandona la cámara de condicionamiento durante el suministro de la descarga eléctrica, se registra con un escape fallido. Se continúa el entrenamiento diariamente hasta que se logra la evitación de 16 o más descargas eléctricas de los 20 ensayos (evitación del 80%) en 2 días consecutivos. Tras alcanzarse este criterio, se proporciona a las ratas un día de pruebas farmacológicas. En el día de prueba, se asignan las ratas aleatoriamente a grupos experimentales, se pesan y se les inyecta por vía intraperitoneal (i.p.) (jeringuilla de tuberculina de 1 cc, aguja de calibre 26 3/8) o por vía oral os (p.o.) (agua de alimentación de calibre 18) disoluciones o bien de control o bien de compuesto. Se inyectan compuestos a 1,0 ml/kg para la administración i.p. y a 10 ml/kg para la administración p.o. Los compuestos pueden administrarse o bien en una única dosis o bien de manera crónica. Para las pruebas, se coloca cada rata en la caja de vaivén, y se realizan 20 ensayos con los mismos parámetros que los descritos anteriormente para los ensayos de entrenamiento. Se registra el número de evitaciones, escapes y escapes fallidos.

#### EJEMPLO 4

##### HIPERACTIVIDAD INDUCIDA POR PCP (PCP-LMA)

50 Equipo usado: marco de sistema de actividad de haz luminoso (PAS) de jaula doméstica de 4 X 8 de San Diego Instruments. Se abre el programa PAS y se prepara una sesión experimental usando las siguientes variables:

Experimento de múltiples fases

300 seg./intervalo (5 min.)

12 intervalos (1 h)

Conmutadores individuales en pantalla.

Se inicia el registro tras la primera interrupción del haz.

Se termina la sesión tras el final del intervalo.

#### PREPARACIÓN DE LA JAULA:

- 5 Jaula para ratas Techniplast™ con filtro superior, pero sin tapa de alambre. Se colocan ~400 ml de lecho y gránulos alimenticios en la jaula y se coloca una botella de agua Techniplast de 250 ml en el soporte en el filtro superior. Se coloca la jaula preparada en el marco de PAS. Asegurarse de que el lecho o los gránulos no bloquean los haces luminosos.

#### PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES:

Se marcan las ratas y se registran sus pesos. Se llevan las ratas a la sala de pruebas.

#### 10 FASE I: HABITUACIÓN

- Se inicia la sesión de experimento. Se coloca la rata en el recinto. El ordenador debe comenzar a registrar cuando detecta que la rata interrumpe el haz. El ordenador registrará durante 1 h. Durante la fase de habituación, se prepara risperidona (control positivo): se mide la risperidona, se calcula el volumen final a una concentración de 1 mg/ml y se añade ácido acético glacial al 1% del volumen final para disolver la risperidona. Cuando se disuelve la risperidona, se añade solución salina hasta el volumen final para preparar una concentración de 1 mg/ml. Se llenan jeringuillas (jeringuillas de 3 ml con agujas de 23g1/2 o aguja de sonda oral) con disolución de compuesto de Amgen (5 ml/kg) o control de risperidona (jeringuilla de 1 ml con aguja de 23g1/2) (1 ml/kg) s.c.
- 15

#### FASE II: TRATAMIENTO PREVIO CON COMPUESTO

- 20 Asegurarse de que la fase I ha terminado. Se retira la rata del recinto, se inicia la siguiente fase usando un conmutador individual en pantalla, se administra compuesto p.o o i.p. y control s.c. y se coloca la rata de nuevo en el recinto. El ordenador debe comenzar a registrar cuando detecta que la rata interrumpe el haz. El ordenador registrará durante 1 h.

Durante la fase II, se prepara PCP: se disuelve PCP en solución salina hasta una concentración de 5 mg/ml.

Se llenan jeringuillas (jeringuillas de 1 ml con aguja de 26g3/8) con disolución de PCP (1 ml/kg).

#### 25 FASE III: ADMINISTRACIÓN DE PCP

Asegurarse de que la fase II ha terminado. Se retira la rata del recinto, se inicia la siguiente fase usando un conmutador individual en pantalla, se administra PCP s.c. y se coloca la rata de nuevo en el recinto. El ordenador registrará durante 1 h.

#### LIMPIEZA:

- 30 Se termina la sesión para terminar el experimento y para que el ordenador compile los datos. Se exportan datos sin procesar a un archivo de Excel para el análisis de datos. Se sacrifican las ratas y se toman muestras/tejido necesarios para la determinación de PK.

#### GENERACIÓN DE DATOS:

- 35 Se exportan datos sin procesar a un archivo de Excel para el análisis de datos. Se registra el tiempo total de movimiento como el número de interrupciones del haz luminoso por el ordenador. Se combina el tiempo total de movimiento (segundos) en grupos de 5 minutos y se calcula el promedio para cada grupo de tratamiento para una N de 7-10 animales. Se analizan datos para determinar la significación estadística usando ANOVA bilateral seguido por una prueba a posteriori de Bonferroni para comparaciones múltiples.

- 40 La invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, para fines de claridad y comprensión. Resultará obvio para un experto en la técnica que pueden ponerse en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, debe entenderse que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva. Por tanto, el alcance de la invención no debe determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que en vez de eso debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que se refieren tales reivindicaciones.

- 45 Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan por el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines en la misma medida que si cada patente, solicitud de patente o publicación individual se indicara individualmente de ese modo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen

- portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PDE10, tales como dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea general, migraña, cefalea en brotes, síndromes vasculares y no vasculares mixtos, cefalea de tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos de vejiga inestable o inflamatoria, psoriasis, trastornos cutáneos con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático diabético, causalgia, dolor mantenido de manera simpática, síndromes de desaferentización, asma, disfunción o daño de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la movilidad visceral en las regiones respiratoria, genitourinaria, gastrointestinal o vascular, heridas, quemaduras, reacciones cutáneas alérgicas, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, trastornos de crecimiento del cabello, rinitis vasomotriz o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales, de infusión o por vía intraperitoneal.
- Se pretende que el tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento también incluya la administración profiláctica de un compuesto de la invención, una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los mismos a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que se cree que necesita tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, dolor, inflamación y similares.
- El régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por receptor de PDE10, cáncer y/o hiperglucemia con los compuestos de esta invención y/o las composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, peso, sexo, estado médico del paciente, la gravedad del estado, la vía de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar muy ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento.
- Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicamentosos para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.
- Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Por ejemplo, pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos de rutina.
- El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.
- Pueden formularse preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, según lo conocido usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como medio disolvente o de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.
- Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.
- Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y colirios adecuados para su administración al ojo, el oído o la nariz.

- 5 Para su administración, los compuestos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábica, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o poli(alcohol vinílico) y se forman comprimidos o se encapsulan para su administración convencional. Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, 10 polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.
- 15 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.
- 20 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con 25 recubrimientos entéricos.
- Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante 35 tratamiento con una base o un ácido ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas a partir de esas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos 40 de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención también pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.
- 45 Asimismo, los compuestos de esta invención pueden existir como isómeros, es decir compuestos de la misma fórmula molecular pero en los que los átomos, unos con respecto a otros, están dispuestos de diferente manera. En particular, los sustituyentes de alquileo de los compuestos de esta invención están dispuestos e insertados normal y preferiblemente en las moléculas tal como se indica en las definiciones para cada uno de esos grupos, leyéndose de izquierda a derecha. Sin embargo, en determinados casos, un experto en la técnica apreciará que es posible 50 preparar compuestos de esta invención en los que estos sustituyentes están invertidos en cuanto a su orientación con respecto a los otros átomos en la molécula. Es decir, el sustituyente que va a insertarse puede ser el mismo que el indicado anteriormente excepto porque se inserta en la molécula en la orientación inversa. Un experto en la técnica apreciará que debe interpretarse que estas formas isoméricas de los compuestos de esta invención quedan abarcadas dentro del alcance de la presente invención.
- 55 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, 60

5 succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De ese modo se obtienen productos dispersables o solubles en agua o aceite.

10 Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

15 También quedan abarcados en el alcance de la presente invención ésteres farmacéuticamente aceptables de un grupo que contiene hidroxilo o ácido carboxílico, incluyendo un éster metabólicamente lábil o una forma de profármaco de un compuesto de esta invención. Un éster metabólicamente lábil es uno que puede producir, por ejemplo, un aumento de los niveles en sangre y prolongar la eficacia de la forma no esterificada correspondiente del compuesto. Una forma de profármaco es una que no está en una forma activa de la molécula tal como se administra pero que se vuelve terapéuticamente activa tras cierta biotransformación o actividad *in vivo*, tal como metabolismo, por ejemplo, escisión enzimática o hidrolítica. Para una evaluación general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985).  
 20 Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a  
 25 conocer profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y su uso. Los ésteres de un compuesto de esta invención pueden incluir, por ejemplo, los ésteres metílico, etílico, propílico y butílico, así como otros ésteres adecuados formados entre un resto ácido y un resto que contiene hidroxilo. Los éteres metabólicamente lábiles pueden incluir, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo,  $\alpha$ -metoxietilo, grupos tales como  $\alpha$ -(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))etilo, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, etc.; grupos 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, etc.; grupos alquiltiommetilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, por ejemplo, metiltiommetilo, etiltiommetilo, isopropiltiommetilo, etc.; grupos aciloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo,  $\alpha$ -acetoximetilo, etc.; etoxicarbonil-1-metilo; o grupos metilo  $\alpha$ -sustituidos con  $\alpha$ -aciloxilo, por ejemplo  $\alpha$ -acetoxietilo.

30 Además, los compuestos de la invención pueden existir como sólidos cristalinos que pueden cristalizarse en disolventes comunes tales como etanol, N,N-dimetil-formamida, agua o similares. Por tanto, pueden existir formas cristalinas de los compuestos de la invención como polimorfos, solvatos y/o hidratos de los compuestos originales o sus sales farmacéuticamente aceptables. Todas de tales formas también se interpreta que se encuentran dentro del alcance de la invención.

35 Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran en el mismo momento o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

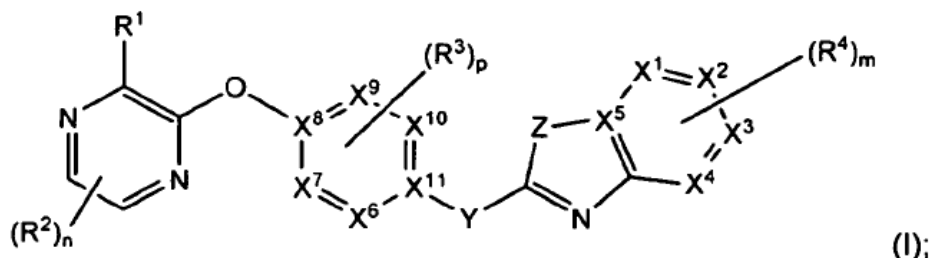
40 Lo anterior simplemente es ilustrativo de la invención y no se pretende que limite la invención a los compuestos dados a conocer. Se pretende que variaciones y cambios que sean obvios para un experto en la técnica queden dentro del alcance y la naturaleza de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

45 A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención.



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5 cada uno de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es independientemente N o C; en el que no más de dos de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son N;  
 $X^5$  es C;  
 cada uno de  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^9$  y  $X^{10}$  es independientemente N o C; cada uno de  $X^8$  y  $X^{11}$  es C; en el que no más de tres de  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^9$  y  $X^{10}$  son N;
- 10 Y es NH,  $NR^5$ , CH(OH), C(=O),  $-CR^aR^b$  o  $CF_2$ ; o alternativamente Y y  $R^3$  forma un anillo de 5 a 6 miembros condensado con el anillo que contiene tanto dicho Y como  $R^3$ ;  
 Z es NH,  $NR^6$ , S, SO,  $SO_2$  u O;  
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4;  
 n es 0, 1 ó 2;
- 15 p es 0, 1 ó 2;  
 $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en
- (a) H, F, Cl, Br, I, alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=O)R^d$ ,  $-C(=O)-OR^a$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-N(R^c)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^c$ ,  $-C(=O)NR^aR^b$  o  $-C(=O)NR^aR^c$ ;
- 20 (b) un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y oxo;
- 25 (c) grupo  $-L-R^7$ , en el que L es  $CH_2$ , NH, N(alk  $C_{1-4}$ ), O, S, S=O o S(=O)<sub>2</sub>; o
- 30 (d) alk  $C_{1-6}$  sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $R^8$  y oxo;
- $R^2$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ ;
- 35  $R^3$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$ , haloalk  $C_{1-4}$  o  $-NR^a$ -alk  $C_{1-4}$ ;
- $R^4$  es independientemente en cada caso, F, Cl,  $CH_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $OR^a$  o  $NR^aR^a$ ;
- $R^5$  es alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)R^b$  o  $R^c$ ;
- $R^6$  es alk  $C_{1-8}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)R^b$  o  $R^c$ ;

$R^7$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y oxo;

$R^8$  es un alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo;

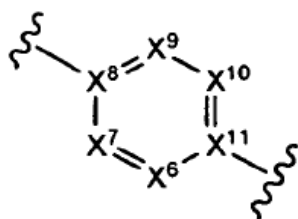
$R^a$  es independientemente, en cada caso, H o R<sup>b</sup>;

$R^b$  es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C<sub>1-6</sub>, en el que dicho fenilo, bencilo y alk C<sub>1-6</sub> están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-3</sub>, -OH, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alk C<sub>1-4</sub>, -OC(=O)-alk C<sub>1-4</sub> o -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>;

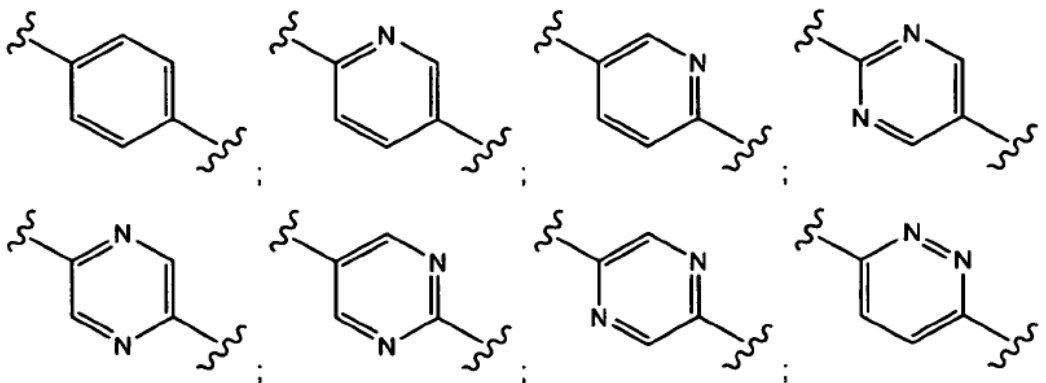
$R^c$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, en el que dicho alk C<sub>0-4</sub> y dicho resto de anillo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, R<sup>7</sup>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo; y

$R^d$  es un heterociclo de anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando sustituido el heterociclo con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-3</sub>, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alk C<sub>1-4</sub> y -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>.

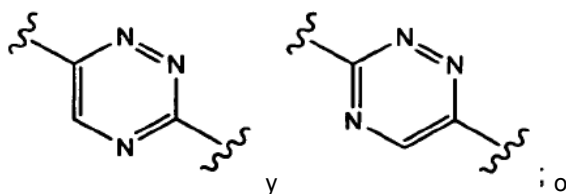
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo



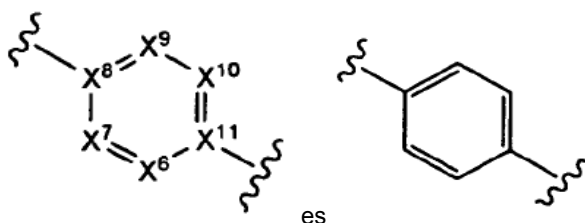
se selecciona del grupo que consiste en:



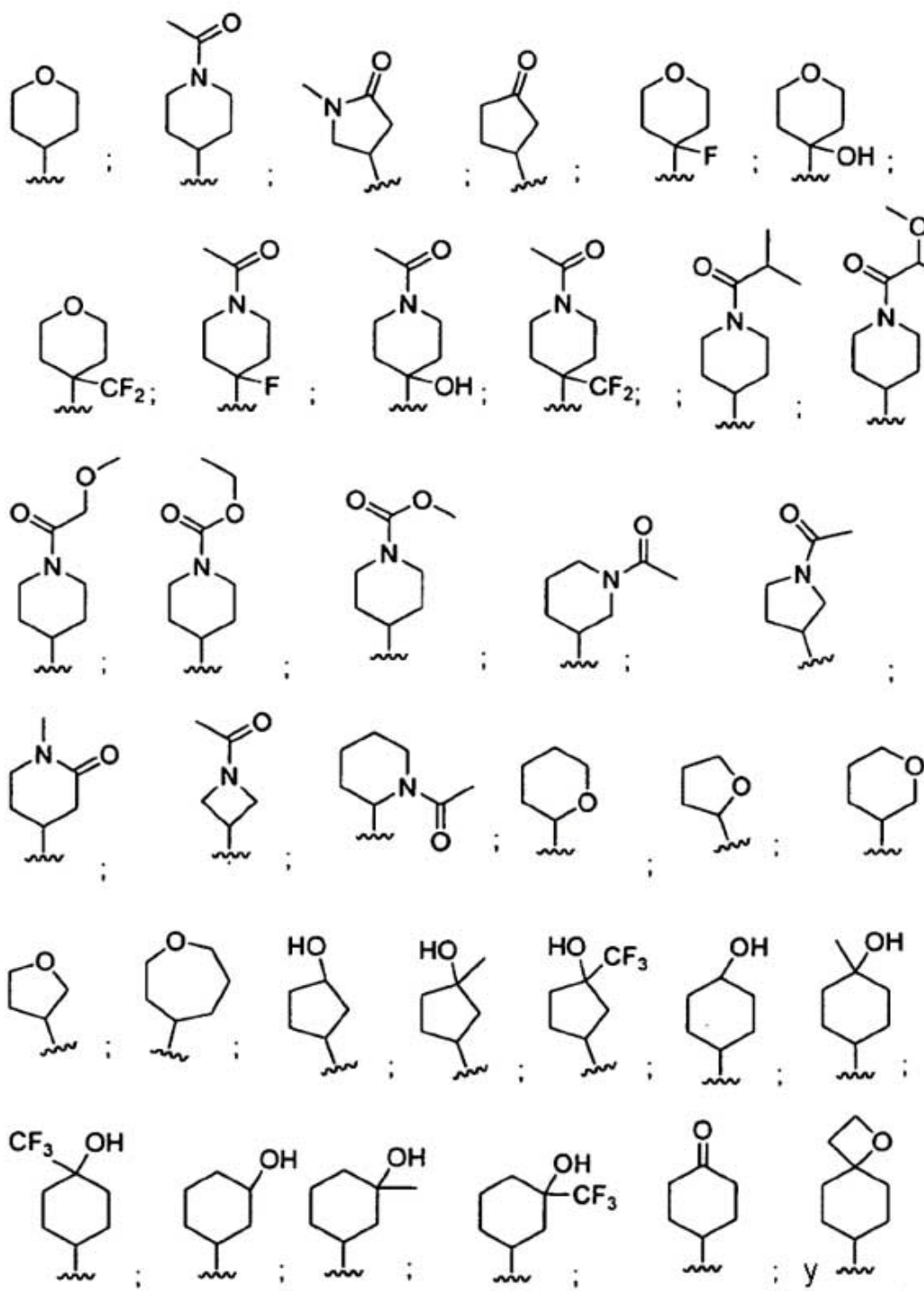
35



en el que el grupo



- 5 3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y es NH; -C(=O); o en el que Y es NH y dicho Y y R<sup>3</sup> forman un anillo de 5 a 6 miembros condensado con el anillo que contiene tanto dicho Y como R<sup>3</sup>.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es N.
- 10 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -OR<sup>a</sup>, alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OR<sup>c</sup> y -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>.
- 15 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.
- 20 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un anillo bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>c</sup> y oxo.
- 25 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, azetidino, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, pirazolilo, morfolinilo, pirimidilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopirano, oxaespiro[3.5]nonilo, azepanilo, oxepanilo, quinolinilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup> y oxo.
- 30 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> es alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



5

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^2$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ .
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^3$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ .
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^4$  es F.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^5$  es metilo.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^6$  es metilo.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^7$  es un anillo monocíclico

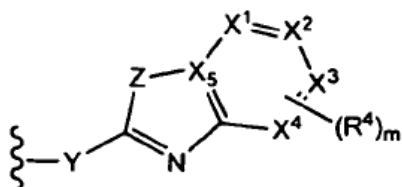
de 3, 4, 5 ó 6 miembros saturado que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos de O, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo.

17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>8</sup> es alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OR<sup>a</sup>.

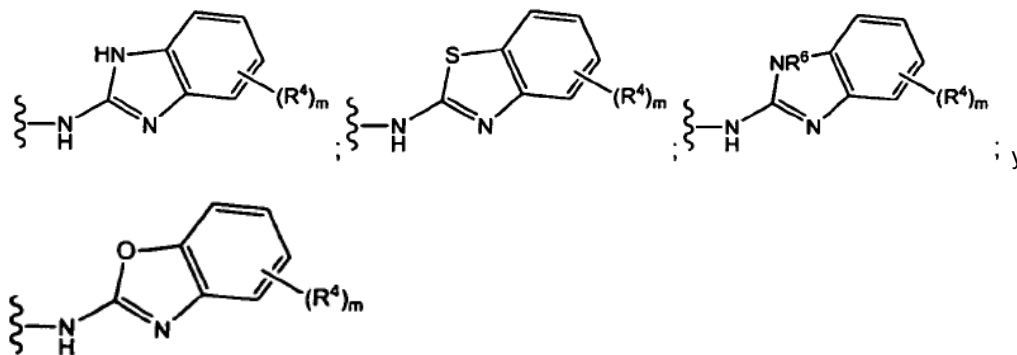
10 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>a</sup> es H o alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 ó 1 -OH, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -OC(=O)alk C<sub>1-4</sub> o -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>.

19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>c</sup> es un anillo monocíclico de 3, 5 ó 6 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0 ó 1 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionado de O y S, que está sustituido con 0 ó 1 grupos seleccionados de F, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>.

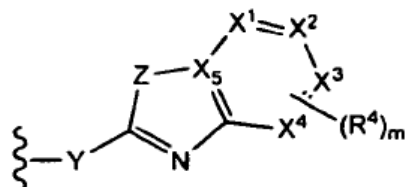
15 20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo de fórmula:



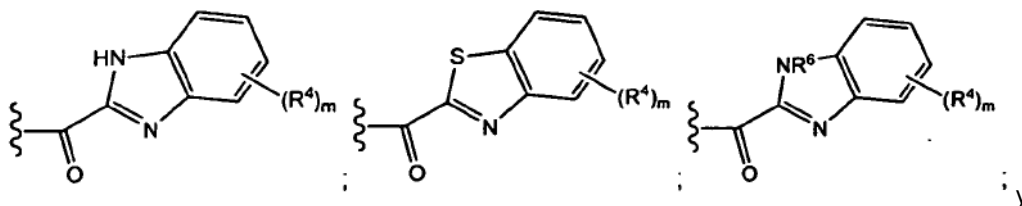
se selecciona del grupo que consiste en

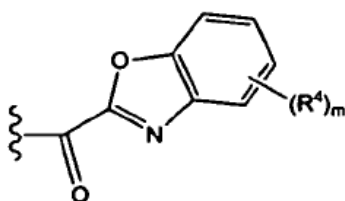


20 21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo de fórmula:

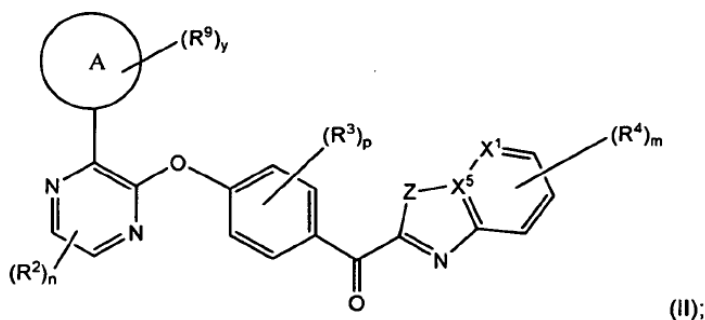


se selecciona del grupo que consiste en





22. Compuesto de fórmula (II):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 Z es NH, NR<sup>6</sup>, S u O;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

y es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 X<sup>1</sup> es N o C;

X<sup>5</sup> es C;

15 el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante carbono, parcialmente saturado unido mediante carbono o insaturado unido mediante carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O; o heterociclo de anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante nitrógeno, parcialmente saturado unido mediante nitrógeno o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de N adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O;

R<sup>2</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub> o haloalk C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>3</sup> es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C<sub>1-4</sub>, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, o -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente en cada caso, F, Cl, CH<sub>3</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>5</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup>;

R<sup>6</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup>;

25 R<sup>7</sup> es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo;

30 R<sup>8</sup> es un alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>,

$-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$  y oxo;

5  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y oxo;

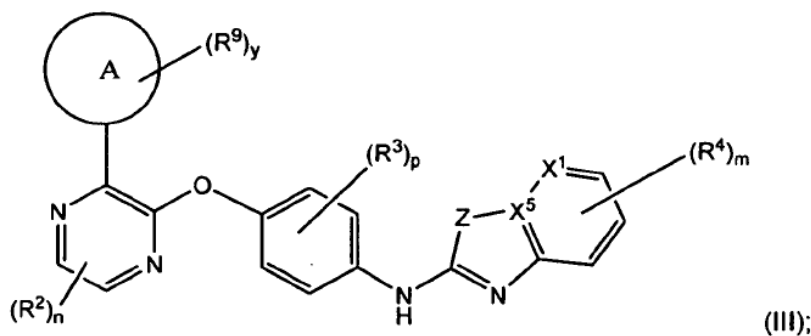
10  $R^a$  es independientemente, en cada caso, H o  $R^b$ ;

$R^b$  es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk  $C_{1-6}$ , estando sustituido el fenilo, bencilo y alk  $C_{1-6}$  con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk  $C_{1-4}$ , haloalk  $C_{1-3}$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alk  $C_{1-4}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alk  $C_{1-4}$ ,  $-OC(=O)$ alk  $C_{1-4}$  o  $-N$ (alk  $C_{1-4}$ )-alk  $C_{1-4}$ ;

15  $R^c$  es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk  $C_{0-4}$  que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionado de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk  $C_{1-6}$ , haloalk  $C_{1-4}$ ,  $R^7$ ,  $-OR^a$ ,  $-O$ -haloalk  $C_{1-4}$ , CN,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-O$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-NR^a$ -alk  $C_{2-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$ ,  $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$  y oxo.

20

23. Compuesto de fórmula (III):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

25 Z es NH,  $NR^6$ , S u O;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

y es 0, 1, 2, 3 ó 4;

30  $X^1$  es N o C;

$X^5$  es C;

35 el anillo A es un anillo de carbociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante carbono, parcialmente saturado unido mediante carbono o insaturado unido mediante carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O; o un heterociclo de anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante nitrógeno, parcialmente saturado unido mediante nitrógeno o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de N adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O;

$R^2$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH,  $O$ -alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ ;

$R^3$  es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH,  $O$ -alk  $C_{1-4}$ , alk  $C_{1-4}$  o haloalk  $C_{1-4}$ ;

40  $R^4$  es independientemente en cada caso, F, Cl,  $CH_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $OR^a$  o  $NR^aR^a$ ;

R<sup>5</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup>;

R<sup>6</sup> es alk C<sub>1-8</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -C(=O)R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup>;

5 R<sup>7</sup> es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>8</sup> y oxo;

10 R<sup>8</sup> es un alk C<sub>1-6</sub> sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo;

15 R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y oxo;

20 R<sup>a</sup> es independientemente, en cada caso, H o R<sup>b</sup>;

25 R<sup>b</sup> es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C<sub>1-6</sub>, estando sustituido el fenilo, bencilo y alk C<sub>1-6</sub> con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk C<sub>1-4</sub>, haloalk C<sub>1-3</sub>, -OH, -O-alk C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alk C<sub>1-4</sub>, -OC(=O)alk C<sub>1-4</sub> o -N(alk C<sub>1-4</sub>)-alk C<sub>1-4</sub>;

30 R<sup>c</sup> es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C<sub>0-4</sub> que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionado de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C<sub>1-6</sub>, haloalk C<sub>1-4</sub>, R<sup>7</sup>, -OR<sup>a</sup>, -O-haloalk C<sub>1-4</sub>, CN, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>-alk C<sub>2-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OR<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-OC(=O)R<sup>b</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alk C<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>a</sup> y oxo.

35 24. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

40 [4-(3-cloro-pirazin-2-iloxi)-fenil]-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona;

(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)-metanona;

4-(3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)difluorometil)fenoxi)pirazin-2-il)morfolina;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

45 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-hidroxiopiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiopiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;



- (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona;  
 5 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (4-(3-(1,4-oxazepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 10 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 2-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)acetato de etilo;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 15 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 8-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 ( $\pm$ )-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxi)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona;  
 20 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 25 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 ( $\pm$ )-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carbonitrilo;  
 ( $\pm$ )-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;  
 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo;  
 30 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de ( $\pm$ )-metilo;  
 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de ( $\pm$ )-etilo;  
 ( $\pm$ )-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxi)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 35 ( $\pm$ )-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 ácido 1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico;  
 ( $\pm$ )-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

- (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- (±)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- (±)-4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;
- (1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- 5 (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanona;
- (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;
- (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;
- (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiacetidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 10 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- (S)-2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)propan-2-ol;
- 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
- benzo[d]tiazol-2-il(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
- N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;
- 15 N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;
- 5-fluoro-N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;
- N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
- 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ol;
- 20 N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-ol;
- 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona;
- N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 25 2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- N-(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- N-(4-(3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-2-pirazinil)oxi)fenil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- (S)-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;
- N-(4-(3-(azetidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 30 ácido 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carboxílico;
- 2-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
- N-(4-(3-(6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- N-(4-(3-(2-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;
- 35 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carboxilato de metilo;
- 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;
- (R)-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;

- 2-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)etanol;  
 N-(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanol;  
 5 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperazin-2-ona;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-1-isopropilpiperazin-2-ona;  
 N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carbonitrilo;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;  
 10 1-(1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)etanol;  
 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 (1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-2-il)metanol;  
 N-(4-(3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 15 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)-2-fluorofenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 20 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(4-metoxibenciloxi)piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 25 (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 30 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxiquinolin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(5-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanona;  
 35 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(6-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

- (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzonnitrilo;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo;  
 5 ácido 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)benzoico;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(quinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanona;  
 10 2-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-4,4-dimetilciclohex-2-enona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;  
 (1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)ciclohex-2-enona;  
 15 (rac)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)ciclohex-2-enol;  
 N-(4-(3-(6-morfolinopiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(4-morfolinofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 20 5-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)picolinonitrilo  
 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(6-cloropiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (5-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)metanol;  
 25 N-(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 7-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 30 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 6-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 5-fluoro-N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(5-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 35 N-(2-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-3-fluorofenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-

butilo;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-metoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-isopropoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-isobutoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

5 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-2-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-fenoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

10 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-iloxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(but-2-iniloxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-morfolinoetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

15 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-4-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-(piridin-2-il)etoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

20 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-(piridin-3-il)propoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piridin-3-ilmetoxi)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-propoxipirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

25 (6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(5-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2-pirazinil)oxi)-fenil)metanona;

30 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(4-metoxi-1-ciclohexen-1-il)-2-pirazinil)oxi)-fenil)metanona;

1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2-pirazinil)oxi)-fenil)metanona; y 1H-bencimidazol-2-il(4-((3-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-pirazinil)oxi)-fenil)metanona;

(rac)-cis-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

(rac)-trans-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

35 (rac)-cis-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;

(rac)-trans-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;

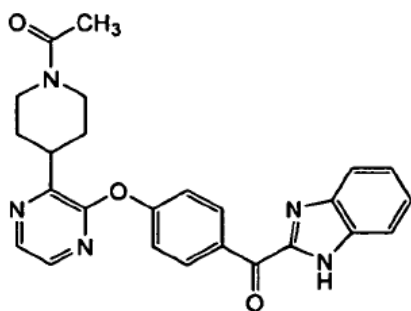
N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;

- (rac)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona;  
 4-(2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-3-il)ciclohexanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 5 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(oxepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4,4-difluorociclohex-1-enil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;  
 N-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol;  
 10 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 N-(4-(3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-metilo;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;  
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;  
 15 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 7-metoxi-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina;  
 (rac)-3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;  
 4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo;  
 20 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 6-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(2-fluoro-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 7-fluoro-N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 25 5-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 5-fluoro-N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1H-benzo[d]imidazol-2-il(4-(3-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 30 N-(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;  
 35 1-(4-(3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)(hidroxi)metil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanol;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;

- 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)perdeuteroetanona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona;  
 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 5 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 N-(4-(3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 N-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-amina;  
 acetato de 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;  
 10 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona;  
 1-(3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona;  
 1-(4-(3-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 2-metoxi-1-(4-(3-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 acetato de 2-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilo;  
 15 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;  
 3-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;  
 1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 1-(4-(3-(6-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 20 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)azetidina-1-il)etanona;  
 1-(3-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;  
 4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)-1-metilpiperidin-2-ona;  
 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-fenilpirazin-2-carboxamida;  
 25 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida;  
 (S)-3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-metoxipropan-2-il)pirazin-2-carboxamida;  
 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(2-(piridin-2-il)etil)pirazin-2-carboxamida;  
 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(2-hidroxietil)pirazin-2-carboxamida;  
 (rac)-3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)pirazin-2-carboxamida;  
 30 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)-N-(1-bencilciclopropil)pirazin-2-carboxamida;  
 (R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;  
 (S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;  
 (R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de etilo;  
 (S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-carboxilato de etilo;  
 35 (S)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 (R)-1-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;  
 (R)-4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;

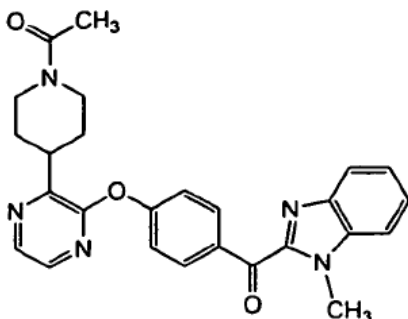
- (S)-4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-6-metilpiperazin-2-ona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1S,3R)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 5 (1R,3S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(4-(3-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexil)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;  
 (1S,3S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 (1R,3R)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;  
 10 (R)-1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 (S)-1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 (R)-1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 (S)-1-(4-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;  
 (R)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona;  
 15 (S)-3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanona; o  
 cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Compuesto que tiene la fórmula:

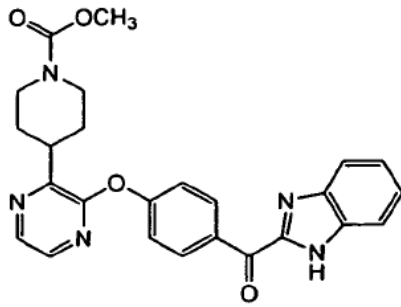


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

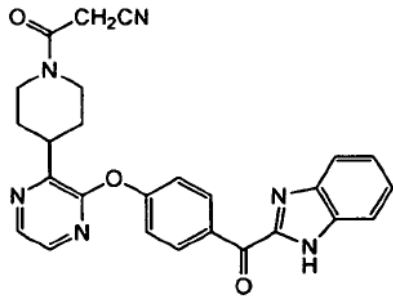
27. Compuesto que tiene la fórmula:





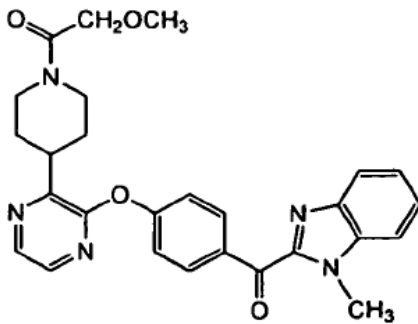
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

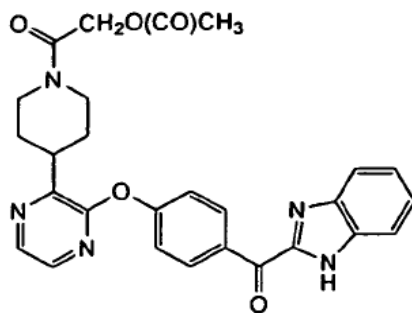
29. Compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

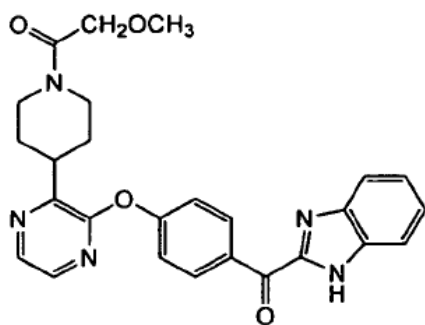
5

30. Compuesto que tiene la fórmula:



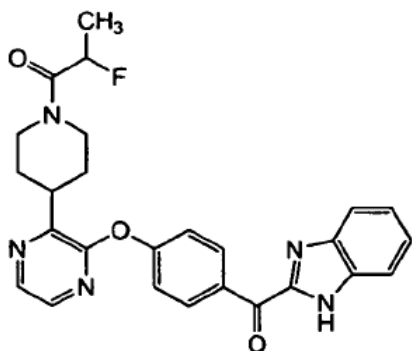
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. Compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

34. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, para su uso en el tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10.

35. Compuesto para su uso según la reivindicación 33, en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, adicción a drogas, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

36. Compuesto para su uso según la reivindicación 33, en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.

37. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para la preparación de un medicamento para tratar estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10.