

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 042**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10714893 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2424867**

54 Título: **Derivados de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina como moduladores de P2X7**

30 Prioridad:

30.04.2009 GB 0907515

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

21.01.2014

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**DEAN, DAVID KENNETH;
MUNOZ-MURIEDAS, JORGE;
SIME, MAIRI;
STEADMAN, JON GRAHAM ANTHONY;
THEWLIS, RACHEL ELIZABETH ANNE;
TRANI, GIANCARLO;
WALL, IAN DAVID y
WALTER, DARYL SIMON**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 042 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

Derivados de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina como moduladores de P2X7

La presente invención se refiere a derivados bicíclicos condensados, específicamente derivados de imidazol condensados, que modulan la función del receptor P2X7 y son capaces de antagonizar los efectos del ATP en el receptor P2X7 ("antagonistas del receptor P2X7"); a procedimientos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los contienen; y al uso de dichos compuestos en terapia.

Antecedentes de la invención

El receptor P2X7 es un canal iónico de apertura regulada por ligando que se expresa en células de linaje hematopoyético, por ejemplo macrófagos, células microgliales, mastocitos y linfocitos (T y B) (véase, por ejemplo, Collo, et al. *Neuropharmacology*, vol. 36, pp. 1277-1283 (1997)), y es activado por nucleótidos extracelulares, particularmente adenosina trifosfato (ATP). La activación de receptores P2X7 se ha implicado en la formación de células gigantes, desgranulación, muerte celular citolítica, desprendimiento de CD62L, regulación de la proliferación celular y liberación de citoquinas proinflamatorias tales como la interleuquina 1 beta (IL-1 β) (p. ej. Ferrari, et al., *J. Immunol.*, Vol.176, pp3877-3883 (2006)), interleuquina 18 (IL-18), y factores de necrosis tumoral alfa (TNF α) (p. ej. Hide, et al. *Journal of Neurochemistry*, Vol.75, pp965-972 (2000)). Los receptores P2X7 también se localizan en células que presentan antígenos, queratinocitos, células parótidas, hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de médula ósea, neuronas y células mesangiales renales. Además, el receptor P2X7 es expresado por terminales presinápticas en los sistemas nerviosos central y periférico, y se ha demostrado que media en la liberación de glutamato en células gliales (Anderson, C. et al., *Drug. Dev. Res.*, vol. 50, página 92 (2000)).

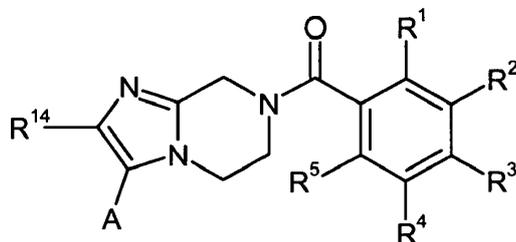
La localización del receptor P2X7 a células claves del sistema inmunitario, junto con su capacidad de liberar mediadores inflamatorios importantes de estas células, sugiere una función potencial de los antagonistas de los receptores P2X7 en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades que incluyen dolor y trastornos neurodegenerativos. Estudios preclínicos *in vivo* recientes han implicado directamente al receptor P2X7 tanto en el dolor inflamatorio como en el dolor neuropático (Dell'Antonio et al., *Neurosci. Lett.*, vol. 327, pp. 87-90 (2002); Chessell, IP., et al., *Pain*, vol. 114, pp. 386-396 (2005); Honore et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 319, pp. 1376-1385 (2006)) mientras que hay datos *in vitro* que sugieren que los receptores P2X7 median en la muerte inducida por las células microgliales de neuronas corticales (Skaper, S.D., et al., *Glia*, vol. 54, pp. 234-242 (2006)). Además, el aumento del receptor P2X7 se ha observado alrededor de placas β -amiloides en un modelo de ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer (Parvathenani, L. et al., *J. Biol. Chem.*, vol. 278(15), pp. 13309-13317 (2003)).

Guile, Simon D et al. "Antagonists of the P2X(7) receptor. From lead identification to drug development." *J. Med. Chem.*, vol.52(10), pp3123-3141 (2009), describen antagonistas del receptor P2X7 conocidos, por ejemplo, en la figura 2.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona compuestos que modulan la función de los receptores P2X7 y son capaces de antagonizar los efectos de ATP en el receptor P2X7 (antagonistas de los receptores P2X7).

En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

en donde:

A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (p. ej. metilo o etilo), cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej. ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo), alcoxi C₁₋₃ (p. ej. metoxi), (alcoxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₄) (p. ej. metoxietilo), fluoroalquilo C₁₋₂ (p. ej. trifluorometilo), halógeno (p. ej. bromo, cloro o yodo), NR⁶R⁷, Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), OH, metoxi o deuterio;

45

en donde Het es:

i) un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) átomos de nitrógeno en el anillo, o

5 ii) un anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos en el anillo de 5 miembros es O o S;

iii) un anillo bicíclico heteroaromático de 9 ó 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) átomos de nitrógeno en el anillo;

10 y en donde Het está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo), metoxi o deuterio;

y donde:

R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo);

R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo),

R³ es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo),

15 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ (p. ej. hidrógeno o metilo);

o R⁶ y R⁷ se consideran juntos y son -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, o -(CH₂)_n¹- en donde n¹ es 3, 4, 5 ó 6 (p. ej. 3, 4 ó 5); y

20 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno (p. ej. bromo, cloro o yodo), o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, metilo, -CF₃ o metoxi;

en donde, cuando A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), alcoxi C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-(alquil C₁₋₄), fluoroalquilo C₁₋₂, halógeno o NR⁶R⁷, entonces R¹ es cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), y al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno;

25 y cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), al menos uno de R¹, R² y R³ es distinto de hidrógeno, y R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno;

30 y en donde, cuando R⁵ es flúor, cloro o metilo, entonces R¹ es cloro, flúor, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃) o metilo y R² es hidrógeno.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ quiere decir una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos 1 y a lo sumo 6 átomos de carbono. alquilo o alquilo C₁₋₆ puede ser por ejemplo, pero no están limitados a: metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (propilo), isopropilo (1-metiletilo), n-butilo (butilo), isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo o isohexilo.

35

"Fluoroalquilo C₁₋₂" significa alquilo C₁₋₂ sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor; por ejemplo, metilo sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor (es decir, trifluorometilo (-CF₃), difluorometilo o monofluorometilo); en particular trifluorometilo (-CF₃).

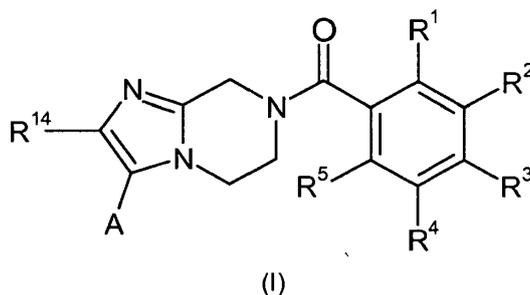
40

"Cicloalquilo C₃₋₆" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "halógeno" se usa en la presente memoria para indicar, salvo que se exponga lo contrario, un grupo flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno puede ser, por ejemplo, flúor o cloro.

45 Debe entenderse que la presente invención cubre y describe todas las posibles combinaciones de grupos o características particulares, preferidos, adecuados u otras realizaciones (p. ej. de A, Het, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁸, X⁹, X¹⁰, y X¹¹, y/o n¹), p. ej. cubre y describe todas las posibles combinaciones de realizaciones de diferentes grupos o características, cuyas realizaciones se describen en la presente memoria.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

- 5 A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (p. ej. metilo o etilo), alcoxi C₁₋₃ (p. ej. metoxi), fluoroalquilo C₁₋₂ (p. ej. trifluorometilo), halógeno (p. ej. bromo, cloro o yodo), NR⁶R⁷, Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo) o metoxi;

en donde Het es:

- 10 i) un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) átomos de nitrógeno en el anillo, o
ii) un anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos en el anillo de 5 miembros es O o S;

- 15 y en donde Het está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo), o metoxi;

y en donde:

R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo);

R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo),

- 20 R³ es hidrógeno, flúor o cloro,

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ (p. ej. hidrógeno o metilo);

- 25 o R⁶ y R⁷ se consideran juntos y son -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, o -(CH₂)_n¹- en donde n¹ es 3, 4, 5 ó 6 (p. ej. 3, 4 ó 5); y

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, metilo, -CF₃ o metoxi;

- 30 en donde, cuando A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, halógeno o NR⁶R⁷, entonces R¹ es cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), y al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno;

y cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), ciano o alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), al menos uno de R¹, R² y R³ es distinto de hidrógeno, y R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno;

- 35 y en donde, cuando R⁵ es flúor, cloro o metilo, entonces R¹ es cloro, flúor, fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃) o metilo y R² es hidrógeno.

En una realización particular, A es metilo, etilo, metoxi, fluoroalquilo C₁ (p. ej. trifluorometilo), halógeno (p. ej. bromo, cloro o yodo, tal como bromo o yodo), NR⁶R⁷, Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo) o metoxi.

En una realización más particular, A es trifluorometilo, bromo, yodo, NR⁶R⁷, Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, metilo o metoxi. En una realización todavía más particular, A es Het o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, metilo o metoxi.

5 En una realización, cuando A es fenilo, entonces A está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), OH, o metoxi. En una realización adicional, cuando A es fenilo, entonces el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo) o metoxi.

10 En una realización, cuando A es fenilo, entonces el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), OH, metoxi o deuterio. En una realización adicional, cuando A es fenilo, entonces el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo), OH o metoxi.

15 Cuando A es fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, metilo, OH o metoxi, entonces: en una realización particular A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor, 1 ó 2 sustituyentes cloro, un sustituyente OH, un sustituyente OH y un sustituyente flúor, un sustituyente metilo o un sustituyente metoxi, en una realización más particular, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 (p. ej., 1) sustituyentes flúor, un sustituyente cloro o un sustituyente metilo, en una realización todavía más particular A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor. En una realización particular, A es fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, en una realización particular adicional, A es fenilo no sustituido o 4-fluorofenilo, o en una realización más particular A es 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo; o preferiblemente A es 4-fluorofenilo.

20

En una realización, A es hidrógeno, halógeno (en particular bromo, cloro o yodo), Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 (p. ej. 1) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro o metilo (p. ej. flúor o metilo). Preferiblemente, A es halógeno (en particular bromo o yodo), Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 (p. ej. 1) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro o metilo (p. ej. flúor o metilo).

25

En una realización particular, A es hidrógeno, bromo, cloro, yodo, Het, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-metilfenilo o 4-clorofenilo. Más en particular, A es bromo, yodo, Het, fenilo, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo. En otra realización particular, A es bromo, yodo, Het, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-metilfenilo o 4-clorofenilo. Más en particular, A es bromo, yodo, Het, fenilo, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo.

30

En una realización particular, Het es:

- i) un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) átomos de nitrógeno en el anillo, o
 - ii) un anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos en el anillo de 5 miembros es O o S;
- 35

y en donde Het está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente metilo o flúor.

En una realización particular, Het no está sustituido o está sustituido con un átomo de flúor.

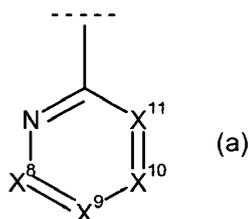
Preferiblemente, Het es un sistema de anillo heteroaromático unido por carbono, es decir, el anillo heteroaromático está unido a la posición 3 del tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina por un enlace a un átomo de carbono en el sistema de anillo heteroaromático de Het.

40

En una realización particular, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; entonces al menos uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es nitrógeno. Preferiblemente, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, Het no está sustituido o está sustituido con un átomo de flúor, y más preferiblemente Het no está sustituido.

45

En una realización particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) átomos de nitrógeno en el anillo, entonces Het tiene la subfórmula (a):



en donde ninguno, 1 ó 2 (en particular ninguno o uno) de X^8 , X^9 , X^{10} , y X^{11} son un átomo de nitrógeno, y

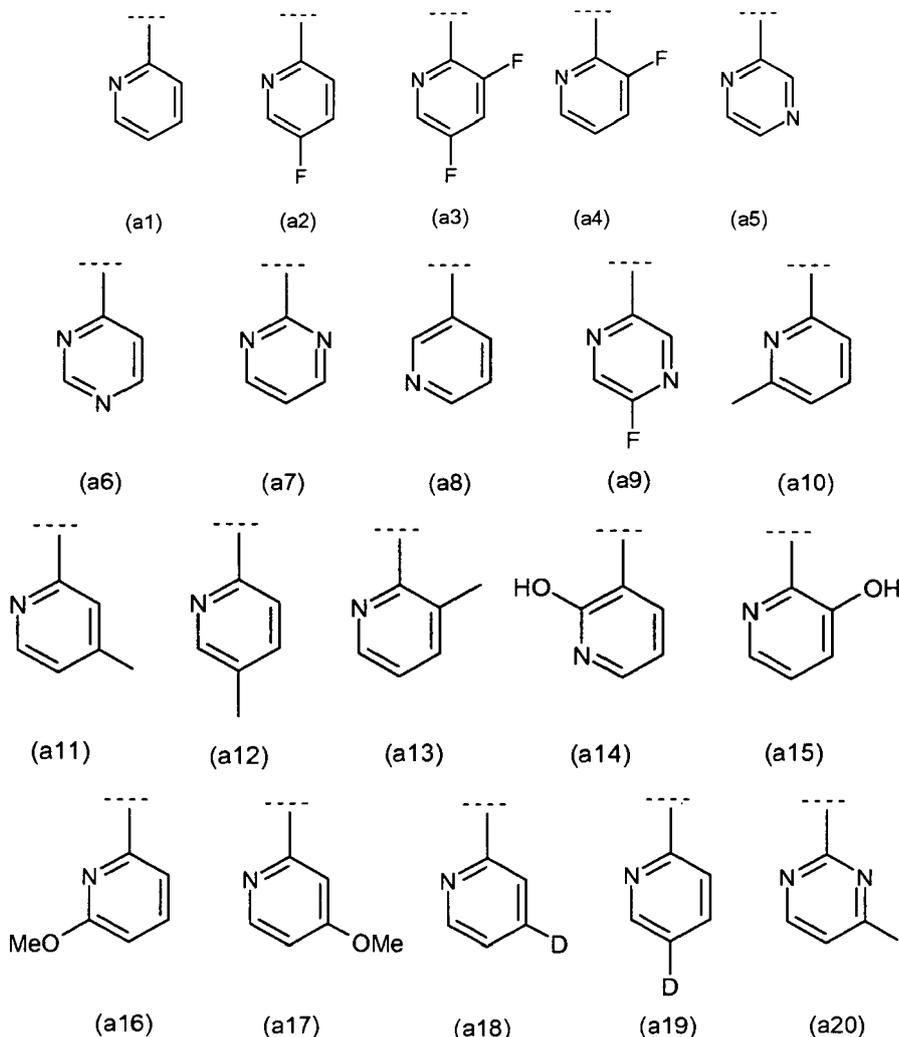
el resto de X^8 , X^9 , X^{10} , y X^{11} son $C-R^8$, $C-R^9$, $C-R^{10}$, y $C-R^{11}$ respectivamente, en los que R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-3} (p. ej. metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo) o metoxi.

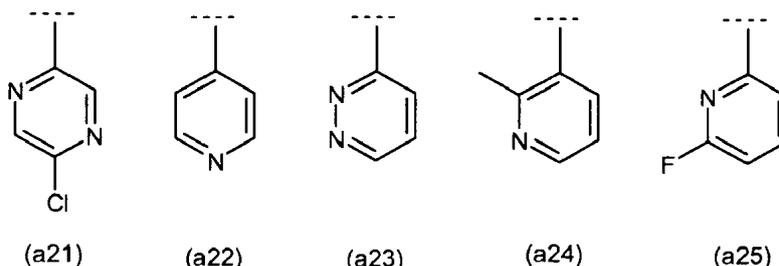
5 En una realización particular, R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, flúor, cloro, o metoxi; más en particular hidrógeno, metilo o flúor.

10 En una realización, R^8 se selecciona de hidrógeno, metilo, flúor, cloro, OH o metoxi, por ejemplo cloro o metoxi. En otra realización, R^{10} se selecciona de hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-3} (p. ej. metilo), flúor u OH (incluyendo un tautómero del mismo), por ejemplo hidrógeno, metilo o flúor. En una realización particular adicional R^9 es hidrógeno o flúor.

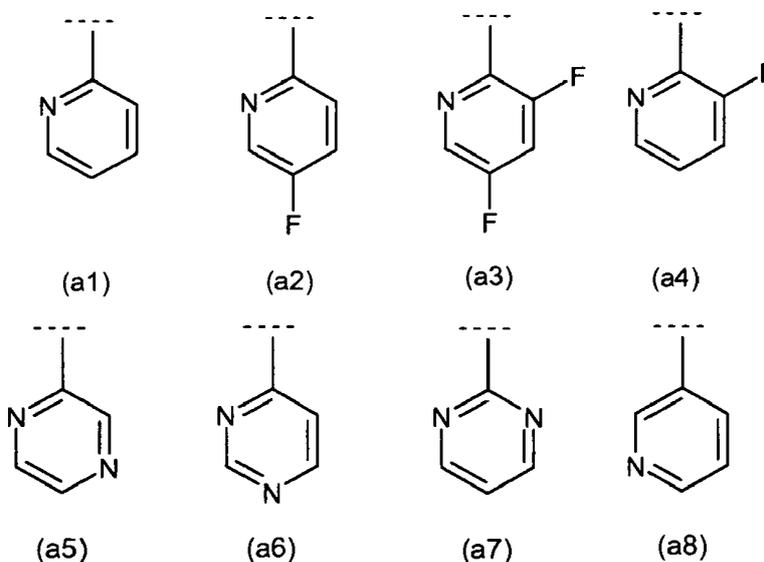
En una realización particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het tiene la subfórmula (a) como se define en uno cualquiera de los ejemplos de la presente memoria.

15 En una realización más particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het tiene la subfórmula (a1) a (a25):





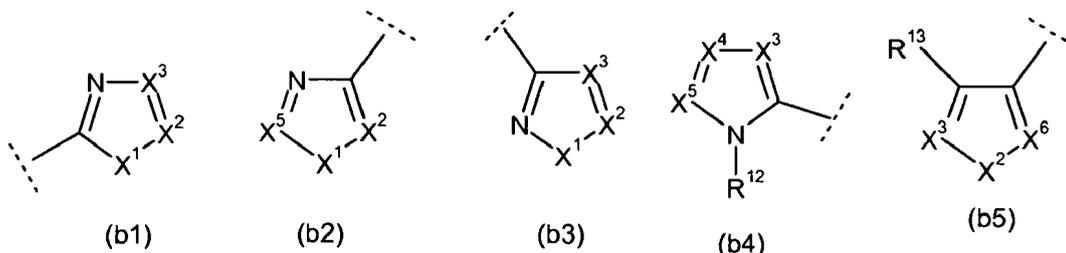
5 En una realización adicional, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het tiene la subfórmula (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7), (a8), (a9), (a10), (a11), (a12), (a13), (a15), (a16), (a17), (a18), (a19), (a20), (a21), (a23) o (a25). En una realización más particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het tiene la subfórmula (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7), o (a8):



10 En otra realización, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het tiene la subfórmula (a1), (a2), (a6), (a7) o (a8).

Preferiblemente, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het tiene la subfórmula (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6) o (a8).

15 En una realización particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; entonces Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3), (b4) o (b5):



en donde:

X^1 es O, S o NR^{12} ;

20 X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son independientemente N o CR^{13} , con la condición de que solo haya 1, 2 ó 3 (tal como solo 1 ó 2) heteroátomos en el anillo presentes en el anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros de Het; y

X^6 es O, S; y en donde:

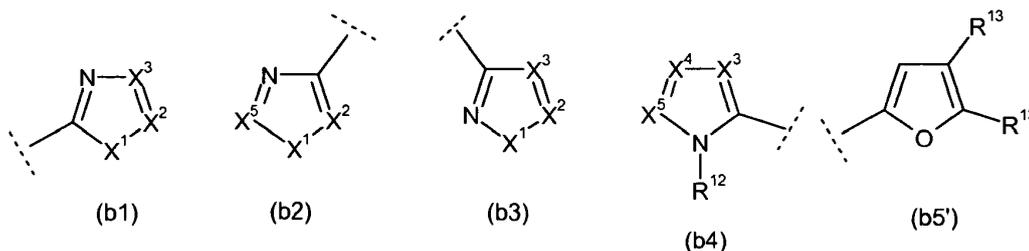
R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} (en particular hidrógeno o metilo); y

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} (p. ej. metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo) o metoxi (en particular flúor o metilo);

- 5 con la condición de que R^{12} y cada R^{13} son tales que el anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros Het está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

En una realización particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; entonces Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3), (b4) o (b5'):

10



en donde:

X^1 es O, S o NR^{12} ; y

- 15 X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son independientemente N o CR^{13} , con la condición de que solo haya 1, 2 ó 3 (tal como solo 1 ó 2) heteroátomos en el anillo presentes en el anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros de Het; y donde

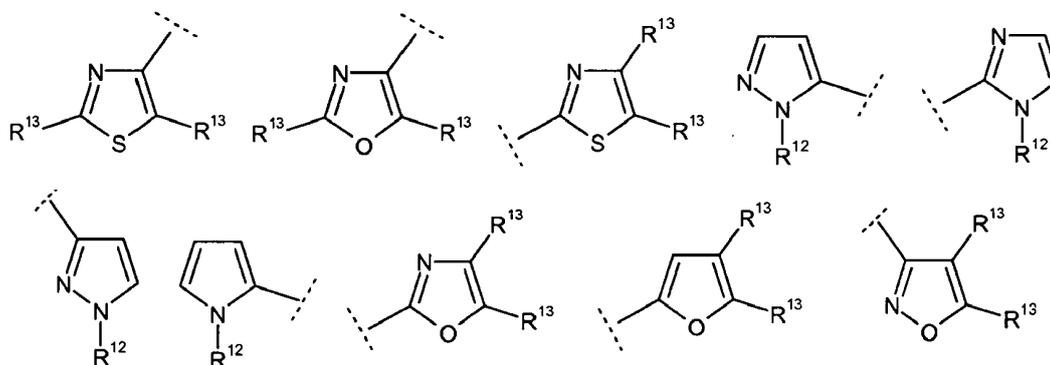
R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} (en particular hidrógeno o metilo); y

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} (p. ej. metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo) o metoxi (en particular flúor o metilo);

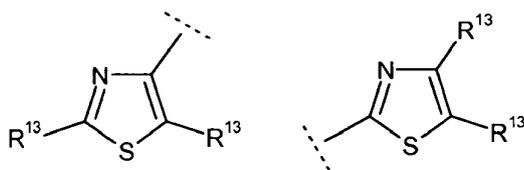
- 20 con la condición de que R^{12} y cada R^{13} son tales que el anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros Het está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

En una realización más particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; y Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3) o (b4); entonces Het tiene una de las siguientes subfórmulas, en las que cada R^{12} es independientemente hidrógeno o metilo, y cada R^{13} es independientemente hidrógeno o metilo:

25



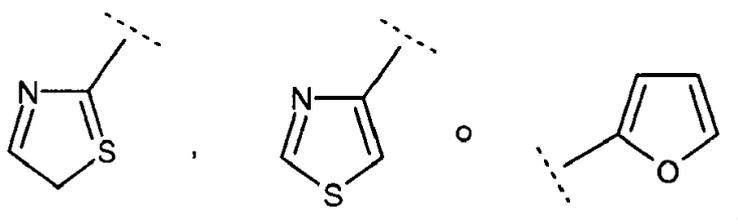
- 30 En una realización particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 (p. ej. 1 ó 2) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; y Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3) o (b4); entonces Het tiene una de las siguientes subfórmulas, en las que cada R^{12} es independientemente hidrógeno o metilo, y cada R^{13} es independientemente hidrógeno o metilo:



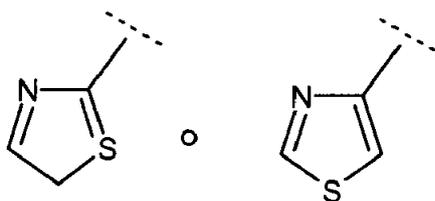
Preferiblemente, cuando Het tiene una de las subfórmulas anteriores que contiene dos grupos R^{13} , entonces uno de los R^{13} es hidrógeno, y el otro de los R^{13} es hidrógeno o metilo. En una realización particular, ambos R^{13} son hidrógeno.

- 5 En una realización particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het es como se define en uno cualquiera de los ejemplos de la presente memoria.

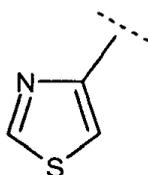
En una realización más particular, cuando Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros opcionalmente sustituido, entonces Het es



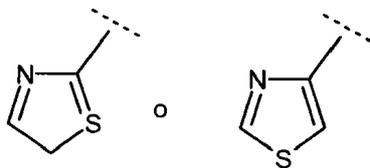
- 10 preferiblemente



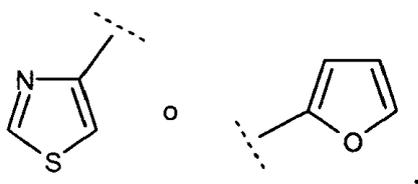
o más preferiblemente



- 15 Por lo tanto, en una realización, A es hidrógeno, bromo, cloro, yodo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-metilfenilo o 4-clorofenilo o A es Het, en donde Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros de subfórmula (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7) o (a8); o en donde Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros que es:

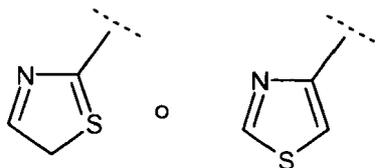


- 20 Por lo tanto, preferiblemente, A es bromo, yodo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, o A es Het, en donde Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros de subfórmula (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6) o (a8), o Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros que es:

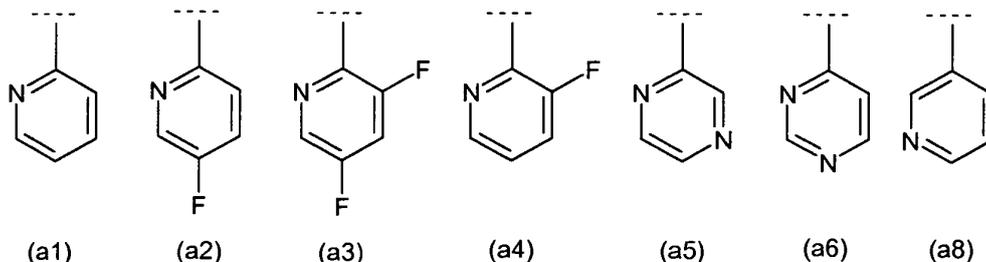


5

En una realización preferida adicional, A es hidrógeno, bromo, cloro, yodo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-metilfenilo o 4-clorofenilo, o A es Het, en donde Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros de subfórmula (a1), (a2), (a6), (a7) o (a8): o en donde Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros que es:



Más preferiblemente, A es bromo, yodo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, o A es Het, en donde Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros de subfórmula (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6) o (a8):



10 En una realización particular, R^1 es hidrógeno, cloro, flúor, fluoroalquilo C_1 (p. ej. $-CF_3$), ciano o metilo. Más en particular, R^1 es cloro, flúor, fluoroalquilo C_1 (p. ej. $-CF_3$), o metilo. Todavía más en particular R^1 es cloro, flúor o metilo. Todavía más en particular, R^1 es cloro o flúor.

Preferiblemente, R^1 es cloro.

En una realización particular, R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, fluoroalquilo C_1 (p. ej. $-CF_3$), o metilo.

15 Preferiblemente, R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CF_3$ o metilo; en particular hidrógeno, flúor, cloro o $-CF_3$. En una realización, R^2 es cloro o $-CF_3$.

En una realización, R^3 es hidrógeno, flúor o cloro; en especial hidrógeno o flúor.

En una realización particular, R^5 es hidrógeno, flúor o cloro. Más en particular, R^5 es hidrógeno o cloro.

Preferiblemente, R^5 es un átomo de hidrógeno.

20 En una realización, cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C_1 (p. ej. $-CF_3$), ciano o alquilo C_{1-3} (p. ej. metilo), y al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 es distinto de hidrógeno.

En una realización particular,

R^1 es cloro, flúor o metilo;

25 R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CF_3$ o metilo;

R^3 es hidrógeno, flúor o cloro; y

R^5 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

en donde al menos uno de R^2 y R^3 es distinto de hidrógeno; y

en donde, cuando R^5 es flúor, cloro o metilo, entonces R^2 es hidrógeno y R^3 es flúor o cloro.

En una realización más particular,

R¹ es cloro, flúor o metilo;

R² es hidrógeno, flúor, cloro, -CF₃ o metilo;

R³ es hidrógeno, flúor o cloro; y

5 R⁵ es hidrógeno, flúor o cloro;

en donde al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno; y

en donde, cuando R⁵ es flúor o cloro, entonces R² es hidrógeno y R³ es flúor o cloro.

En una realización todavía más particular,

R¹ es cloro;

10 R² es hidrógeno, flúor, cloro, -CF₃ o metilo;

R³ es hidrógeno, flúor o cloro; y

R⁵ es hidrógeno, flúor, o cloro (preferiblemente hidrógeno);

en donde al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno; y

en donde, cuando R⁵ es flúor o cloro, entonces R² es hidrógeno y R³ es flúor o cloro.

15 Preferiblemente,

R¹ es cloro;

R² es hidrógeno, flúor, cloro o -CF₃;

R³ es hidrógeno, flúor o cloro; y

R⁵ es hidrógeno;

20 en donde al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno,

y en donde, cuando R³ es cloro entonces R² es hidrógeno o flúor.

En una realización particular,

R¹ es cloro, R² es -CF₃, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es cloro, R² es cloro, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

25 R¹ es cloro, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es cloro; o

R¹ es cloro, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es flúor; o

R¹ es cloro, R² es metilo, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es cloro, R² y R⁴ hidrógeno, y R³ y R⁵ son cloro; o

R¹ es cloro, R² es cloro, R³ es flúor, y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

30 R¹ es cloro, R² es flúor, R³ es cloro, y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es cloro, R² y R³ son flúor, y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es cloro, R² es -CF₃, R³ es flúor, y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es flúor, R² es -CF₃, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es flúor, R² es cloro, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

35 R¹ es flúor, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es cloro; o

R¹ es metilo, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es flúor; o

R¹ es metilo, R² es -CF₃, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

o

R¹ es cloro, R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido; o

R¹ es hidrógeno, R² es -CF₃, R³ es flúor, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido; o

R¹ es hidrógeno, R² es -CF₃, R³ es cloro, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido; o

5 R¹ es hidrógeno, R² es cloro, R³ es flúor, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente,

R¹ es cloro, R² es -CF₃, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es cloro, R² es cloro, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es cloro, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es cloro; o

10 R¹ es cloro, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es flúor.

Más preferiblemente,

R¹ es cloro, R² es -CF₃, y R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o

R¹ es cloro, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es cloro; o

R¹ es cloro, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es flúor.

15 En una realización particular, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o metilo;

o R⁶ y R⁷ se consideran juntos y son -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)_n¹-, en donde n¹ es 3, 4, 5 ó 6 (en particular 3, 4 ó 5).

En una realización particular, n¹ es 3, 4 ó 5.

20 En una realización particular, R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (p. ej. metilo, etilo o t-butilo), fluoroalquilo C₁₋₂ (p. ej. fluoroalquilo C₁, en particular -CF₃), halógeno, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es flúor, cloro, metilo, -CF₃ o metoxi.

En una realización particular, R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (p. ej. metilo, etilo o t-butilo), fluoroalquilo C₁₋₂ (p. ej. fluoroalquilo C₁, en particular -CF₃), halógeno (p. ej. cloro, bromo o yodo), o fenilo no sustituido.

En una realización, R¹⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, t-butilo, -CF₃, cloro, bromo o yodo, o fenilo no sustituido.

25 En una realización más particular, R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ (p. ej. metilo o etilo), fluoroalquilo C₁ (p. ej. -CF₃), o halógeno (p. ej. cloro, bromo o yodo).

En una realización todavía más particular, R¹⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, -CF₃, cloro, bromo o yodo.

Preferiblemente, R¹⁴ es hidrógeno, -CF₃, cloro, bromo o yodo. En una realización particular, R¹⁴ es hidrógeno.

En una realización, cuando A es fenilo o Het opcionalmente sustituido con halógeno (p. ej. cloro, bromo o yodo), entonces R¹⁴ es hidrógeno, -CF₃, cloro, bromo o yodo.

30 En una realización, cuando R¹⁴ es fenilo, o alquilo C₁₋₄, entonces A es hidrógeno.

En una realización particular de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que es:

35 un compuesto o sal, mencionado en y/o cuya fórmula se ilustra en uno cualquiera de los ejemplos (p. ej. uno cualquiera de los ejemplos 1 a 28 y 30 a 34 y/o los ejemplos 29 y 35 a 45), como el compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, como el compuesto o una sal de hidrocloreto del mismo).

Por lo tanto, según un aspecto particular de la invención, se proporciona un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que es:

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

40 7-[[2,4-diclorofenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

- 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 5 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(1,1-dimetiletil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 10 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-fenil-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 15 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,3-diyodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 20 3-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-(4-clorofenil)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 25 3-bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-bromo-2-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, o
 2-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina;
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto particular adicional de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es:

E29 2,3-dicloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

E35 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

E36 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

E37 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

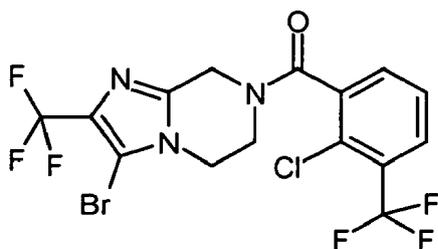
E38 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 E39 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 E40 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 E41 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 5 E42 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 E43 3-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 E44 3-cloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, o
 E45 2,3-dicloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En el aspecto particular mencionado antes, la invención puede ser por ejemplo un compuesto o una sal de hidrocloreto del mismo.

Según un aspecto preferido de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es:

3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina



- 15 (p. ej. véase el ejemplo 19); o una sal farmacéuticamente aceptable (p. ej., sal de hidrocloreto) del mismo.
- Los antagonistas de P2X7 pueden ser útiles en el tratamiento (p. ej., mejora) o profilaxis (en particular tratamiento) de una variedad de estados de dolor (p. ej., dolor neuropático, dolor inflamatorio crónico o dolor visceral), inflamación (p. ej., artritis reumatoide u osteoartritis), o enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer. Los antagonistas de P2X7 pueden constituir agentes terapéuticos útiles en el manejo de la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 20

Los compuestos o sales de la presente invención que modulan la función de los receptores P2X7 y que son capaces de antagonizar los efectos de ATP en el receptor P2X7 ("antagonistas de los receptores P2X7") pueden ser antagonistas competitivos, agonistas inversos o moduladores alostéricos negativos de la función del receptor P2X7.

- 25 Determinados compuestos de fórmula (I) pueden, en algunas circunstancias, formar sus sales de adición de ácidos. Se apreciará que para su uso en medicina, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar como sales, en cuyo caso las sales deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

- 30 Cuando un compuesto de fórmula (I) es básico, en una realización, una sal farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como un ácido inorgánico u orgánico. Dichos ácidos incluyen, ácido acético, p-aminobenzoico, ascórbico, aspártico, benzenosulfónico, benzoico, bismetilsalicílico, canforsulfónico, cítrico, ciclohexilsulfámico, etanodisulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isoteiónico, itacónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, palmítico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares.
- 35

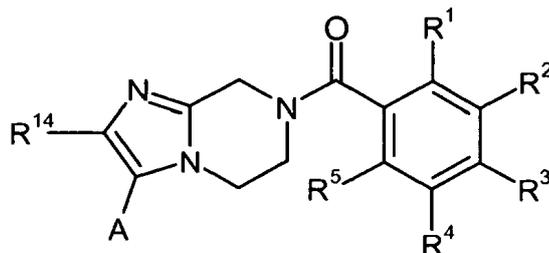
En una realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido fuerte farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser un benzenosulfonato, canforsulfonato, etanosulfonato, hidrobromuro, hidrocloreto, metanosulfonato, nitrato, fosfato, sulfato, o p-toluenosulfonato.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina (p. ej., en forma sólida cristalina o amorfa), y en particular, si es cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, p. ej., como el hidrato. La invención incluye en su alcance solvatos (p. ej., hidratos) o

compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo solvatos estequiométricos (p. ej., hidratos); así como compuestos o sales de los mismos que contienen cantidades variables de disolvente (p. ej., agua).

- 5 Algunos compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos pueden existir en formas estereoisómeras (p. ej., diastereoisómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisómeras pueden separarse unas de otras por los métodos habituales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por Síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautómera y mezclas de las mismas.

Preparación de compuestos



(I)

- 10 Los compuestos de fórmula (I), en donde las variables son como se definen en la presente memoria, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar por la metodología descrita en lo sucesivo, que constituye un aspecto adicional de esta invención.

- 15 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa (a), (b), (c), (d) o (e) como se describe a continuación;

y opcionalmente preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

- 20 (a) Preparación de un compuesto de fórmula (I) por acoplamiento de un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3) que es un cloruro de ácido ($Y = Cl$) o un ácido carboxílico ($Y = OH$) o un derivado activado del ácido carboxílico (véase el siguiente esquema 1), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , y A son como se definen en la presente memoria. Los compuestos (2) y (3) están opcionalmente protegidos.

- 25 (b) Preparación de un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4) (donde X = H, o un halógeno tal como bromo, yodo o cloro), con un compuesto de fórmula (5), en donde L representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno (p. ej. bromo o yodo) o un ácido borónico o éster (véase el siguiente esquema 2), y en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , y A son como se definen en la presente memoria. Los compuestos (4) y (5) están opcionalmente protegidos.

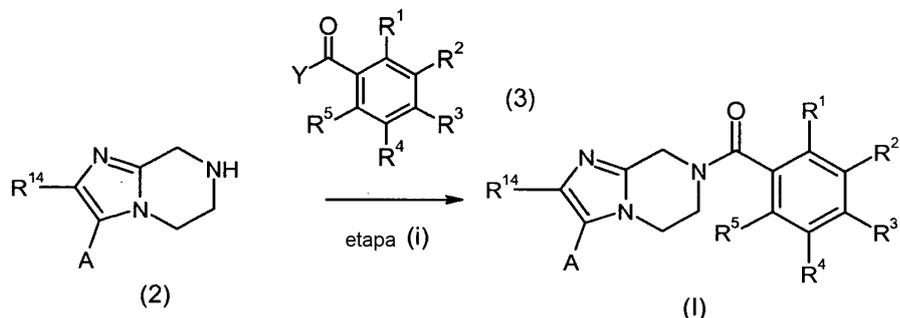
- 30 (c) Preparación de un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (10) (véase el siguiente esquema 4) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , y A son como se definen en la presente memoria y R^{15} es alquilo C_{1-4} tal como etilo o metilo. Los compuestos (9) y (10) están opcionalmente protegidos.

(d) Desproteger un compuesto de fórmula (I) que está protegido. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para eliminarlos se pueden encontrar en T.W. Greene y P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley-Interscience, 4th ed., 2006).

- 35 (e) Interconversión de los compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de procedimientos de interconversión incluyen epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática, sustitución nucleófila, acoplamiento de amidas e hidrólisis de éster.

Los métodos representativos para la preparación de los compuestos de fórmula (1) se muestran en los esquemas 1 a 3 a continuación:

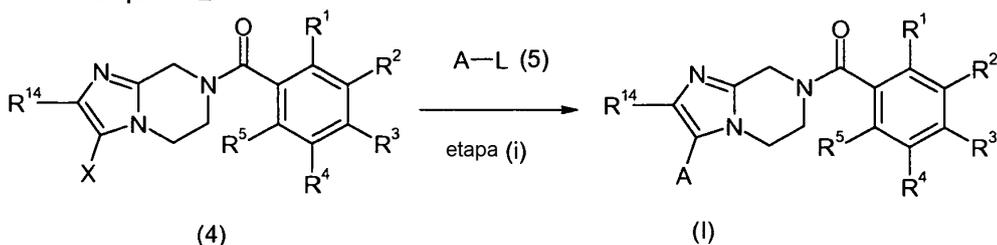
Esquema 1



La etapa (i) en el esquema 1 típicamente comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (2) (o una sal de adición del mismo p. ej. esquema 4 para las rutas de preparación generales) con un cloruro de ácido de fórmula (3) (Y = Cl) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o dietilaminometil-poliestireno, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, y p. ej. a una temperatura adecuada tal como de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

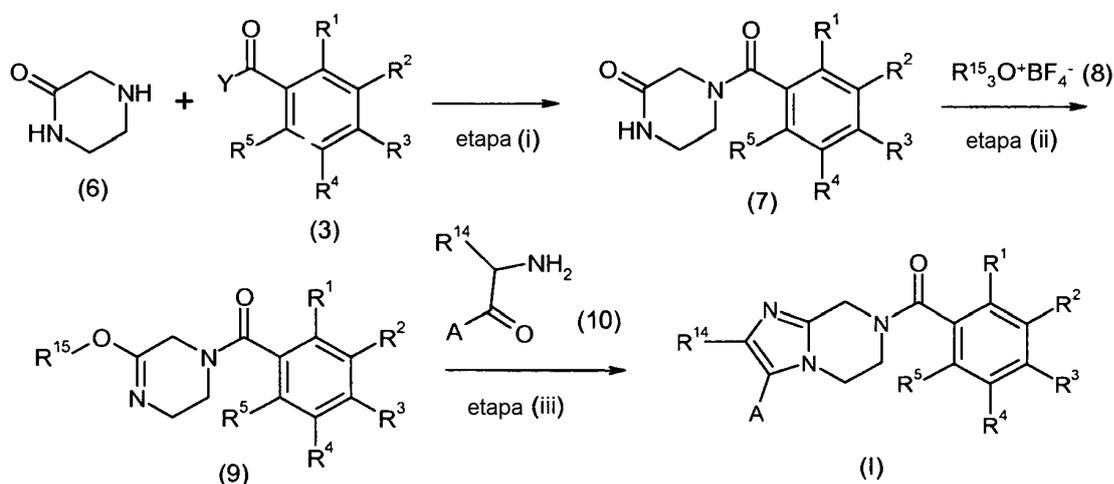
Alternativamente, un compuesto de fórmula (2) se podría tratar con un ácido carboxílico de fórmula (3) (donde Y = OH) en presencia de un agente activante, tal como carbodiimida soluble en agua y una base adecuada tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y por ejemplo a una temperatura adecuada, p. ej. de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

Esquema 2



La etapa (i) en el esquema 2 típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4) (donde X = H o un halógeno p. ej. bromo, yodo o cloro, en particular bromo), que se puede preparar como se ha descrito antes en el esquema 1, con un compuesto de fórmula (5), en donde L representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno (p. ej. bromo o yodo) o un ácido borónico o éster, en presencia de un catalizador adecuado tal como (a) acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, o (b) acetato de paladio(II) y 1,1'-(bisdifenilfosfina)ferroceno o (c) diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), y en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o carbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida o 1,2-dimetoxietano, y por ejemplo a una temperatura adecuada p. ej. de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. En algunas realizaciones (p. ej. véase el ejemplo 31), la etapa (i) también se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre(I) tal como yoduro de cobre(I) o cloruro de cobre(I).

Esquema 3



La etapa (i) en el esquema 3 típicamente comprende el tratamiento del compuesto (6) con el compuesto (3) de una forma análoga a la descrita en la etapa (i) del esquema 1.

La etapa (ii) en el esquema 3 típicamente comprende el tratamiento del compuesto (7) con un reactivo tetrafluoroborato de tri(alquil C₁₋₄)oxonio (p. ej. tetrafluoroborato de trietiloxonio) (8), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y p. ej. a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

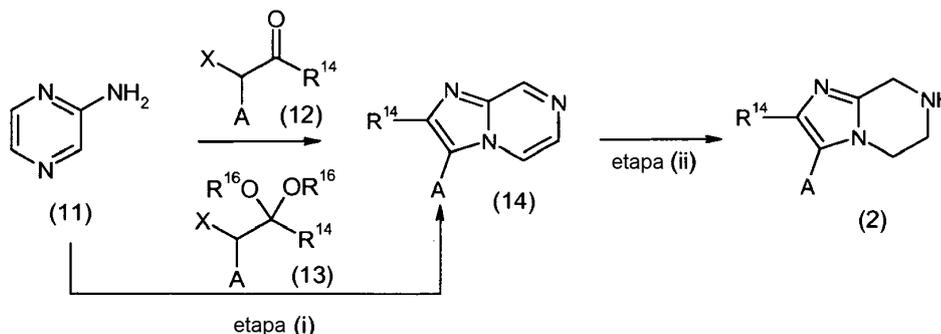
La etapa (iii) en el esquema 3 típicamente comprende el tratamiento del compuesto (9) con una alfa-aminocetona (10) en un disolvente adecuado tal como 1-butanol, p. ej. a una temperatura adecuada tal como temperatura de reflujo.

Las etapas (ii) y (iii) en el esquema 3 también se pueden combinar en una sola etapa que da como resultado la conversión del compuesto (7) en compuesto de fórmula (I) sin el aislamiento intermedio de compuestos de fórmula (9).

Los compuestos de fórmulas (2), (3), (5), (6), (8) y (10) típicamente están disponibles en fuentes comerciales y/o los puede preparar el experto en la técnica usando métodos descritos en la bibliografía química (o usando métodos análogos).

Los compuestos de fórmulas (2) se pueden preparar usando los métodos representativos descritos en los esquemas 4 y 5 a continuación:

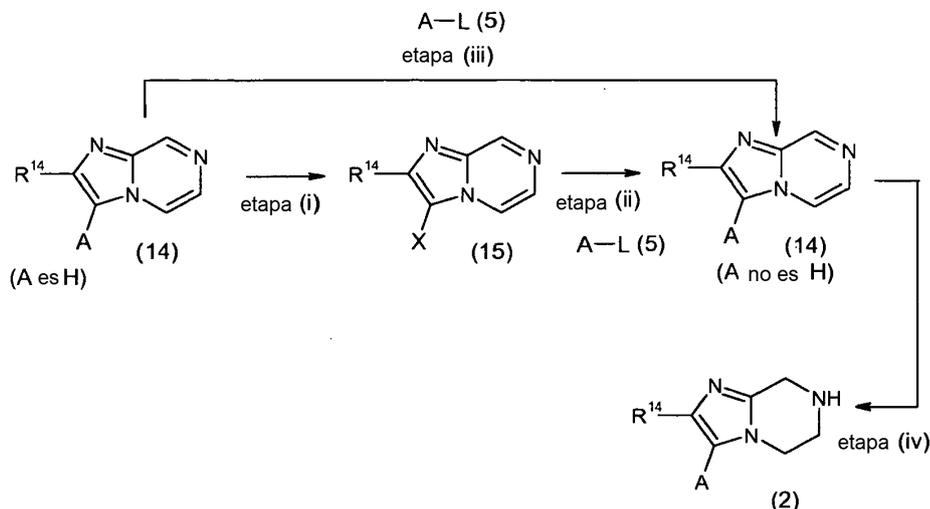
Esquema 4



La etapa (i) en el esquema 4 típicamente comprende el tratamiento del compuesto (11) con un compuesto de fórmula (12) o (13) (en donde R¹⁶ representa un grupo alquilo inferior) en un disolvente adecuado tal como etanol, p. ej. a una temperatura adecuada tal como temperatura de reflujo, en los casos en los que se usan los compuestos de fórmula (13), con la adición de un ácido adecuado, tal como ácido bromhídrico.

La etapa (ii) típicamente comprende hidrogenación de los compuestos de fórmula (14) en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón al 10% u óxido de platino (IV), a una presión adecuada tal como de 1,029 kg/cm² (14,7 p.s.i.) (presión atmosférica) a 3,5 kg/cm² (50 p.s.i.), en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, y p. ej., a una temperatura adecuada tal como de temperatura ambiente a 50°C.

Esquema 5

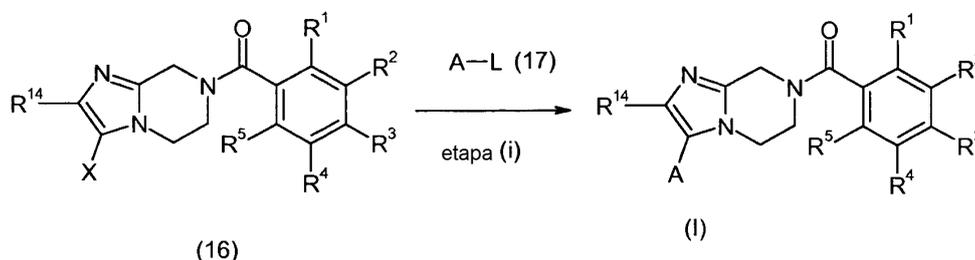


La etapa (i) en el esquema 5 típicamente comprende el tratamiento de compuestos de fórmula (14) (que se pueden preparar como se describe en el esquema 4) donde A = H, con un agente de halogenación (p. ej. agente de bromación), tal como una mezcla de bromo, bromuro de potasio y acetato de sodio, en un disolvente adecuado tal como metanol, y p. ej. a una temperatura adecuada tal como de -15°C a temperatura ambiente, para dar los compuestos de fórmula (15) donde X es a halógeno (p. ej. bromo).

La etapa (ii) en el esquema 5 típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (15) (donde X = un halógeno p. ej. bromo) con un compuesto de fórmula (5), en donde L representa un grupo lábil adecuado tal como un ácido borónico o éster, en presencia de un catalizador adecuado tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), y una base adecuada tal como carbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano y agua, y p. ej. a una temperatura adecuada p. ej. de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

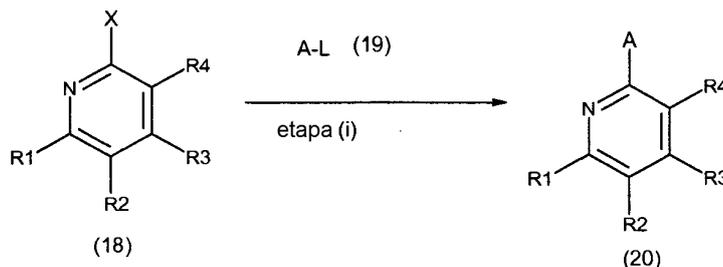
La etapa (iii) en el esquema 5 típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14) (donde A = H), con un compuesto de fórmula (5), en donde L representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno (p. ej. bromo o yodo), en presencia de un catalizador adecuado tal como acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, y acetato de potasio, en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilacetamida, y p. ej. a una temperatura adecuada, p. ej. de temperatura ambiente a 150 °C, en un reactor de microondas.

Esquema 6



La etapa (i) en el esquema 6 típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (16) (donde X = H o un halógeno p. ej. bromo, yodo o cloro, en particular bromo), que se puede preparar como se ha descrito antes en el esquema 5, etapa (i), con un compuesto de fórmula (17), en donde L representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno (p. ej. bromo o yodo) o reactivo de estaño, en presencia de un catalizador adecuado tal como (a) tetrakis-paladio, y en presencia de un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, y por ejemplo a una temperatura adecuada p. ej. de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, usando calentamiento convencional o usando condiciones de microondas.

Esquema 7



La etapa (i) en el esquema 7 típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (18) (donde X = H, o un halógeno p. ej. bromo, yodo o cloro, en particular bromo, y R1-R4 = H o un halógeno p. ej. flúor), los cuales están disponibles en el comercio, con un compuesto de fórmula (19), en donde L representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno (p. ej. bromo o yodo) o reactivo de estaño, en presencia de un catalizador adecuado tal como (a) tetrakis-paladio, y en presencia de un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, y por ejemplo a una temperatura adecuada p. ej. de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, usando calentamiento convencional o usando condiciones de microondas.

El compuesto (11) y los compuestos de fórmulas (5), (12), y (13) típicamente están disponibles en fuentes comerciales y/o los puede preparar el experto en la técnica usando métodos descritos en la bibliografía química (o usando métodos análogos). Cuando sea relevante, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Indicaciones clínicas, composiciones farmacéuticas y dosificaciones

Se cree que, puesto que los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención modulan la función del receptor P2X7 y pueden antagonizar los efectos del ATP en el receptor P2X7 ("antagonistas del receptor

- P2X7"); pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) del dolor; tal como dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con migraña, cefaleas de tensión o cefaleas en racimos, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, dolor lumbar y/o cervical, dolor asociado con esguinces y/o torceduras, dolor mantenido por el sistema simpático; miositis, dolor asociado con influenza o con otras infecciones víricas tales como el resfriado común, dolor asociado con fiebre reumática, dolor asociado con isquemia de miocardio, dolor postoperatorio, dolor por quimioterapia para combatir el cáncer, cefaleas, dolor de muelas o dismenorrea.
- 5 La afeción de dolor articular crónico puede ser artritis reumática, osteoartritis, espondilitis reumatoide (espondilitis anquilosante), artritis gotosa o artritis juvenil.
- 10 La afeción de dolor inflamatorio puede ser artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide (espondilitis anquilosante) o fibromialgia.
- En particular, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) del dolor (p. ej., dolor inflamatorio) en la artritis, tal como dolor (p. ej., dolor inflamatorio) en la artritis reumatoide u osteoartritis.
- 15 El dolor asociado con trastornos funcionales del intestino incluye dispepsia sin úlcera, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable.
- La afeción de dolor neuropático puede ser: neuropatía diabética (p. ej., neuropatía diabética dolorosa), ciática, dolor lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino o radiculopatía lumbar; o dolor que resulta de traumatismos físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía de la columna, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Alternativamente, la afeción de dolor neuropático puede estar asociada con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y/o disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía), o una ausencia o déficit en la vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).
- 20
- 25 La afeción de dolor agudo puede ser dolor posquirúrgico o dismenorrea (p. ej., dismenorrea primaria).
- Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento o profilaxis (p. ej., profilaxis, p. ej., reducción, retraso o prevención) del desarrollo de tolerancia a la acción analgésica de un analgésico opiáceo (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol).
- 30
- Otras afecciones que potencialmente se podrían someter a tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) usando los compuestos o sales de la presente invención son: fiebre, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades de la función de plaquetas anormal (p. ej., enfermedades vasculares oclusivas), impotencia o disfunción eréctil; enfermedad ósea caracterizada por un metabolismo o una reabsorción ósea anormales; efectos secundarios hemodinámicos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la ciclooxigenasa-2, enfermedades cardiovasculares (p. ej. aterosclerosis); enfermedades neurodegenerativas y/o neurodegeneración; traumatismos que siguen a la neurodegeneración; tinnitus; dependencia de (p. ej., adicción a) un agente que induce dependencia tal como: un analgésico opiáceo (p. ej. morfina), un depresor del SNC (sistema nervioso central) (p. ej. etanol), un psicoestimulante (p. ej. cocaína) o nicotina; diabetes tal como diabetes de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes tales como complicaciones de la diabetes de tipo 1 o de tipo 2, disfunción renal, disfunción hepática (p. ej. hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (p. ej. diarrea), cáncer gástrico, cáncer de colon, vejiga hiperreactiva o incontinencia imperiosa. La depresión y el alcoholismo potencialmente también se podrían someter a tratamiento o profilaxis por los compuestos o sales de la presente invención. La inflamación y/o afecciones inflamatorias asociadas con dicha inflamación pueden ser: artritis (en particular artritis reumatoide u osteoartritis), afecciones cutáneas (p. ej. quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, dermatitis alérgica o psoriasis), meningitis, enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis o lesión aguda en el tejido ocular (p. ej. conjuntivitis), un trastorno pulmonar inflamatorio (p. ej. asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, que incluye bronquitis y/o enfisema), rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, neumopatía de los avicultores, neumopatía del granjero o hipersensibilidad de las vías respiratorias); un trastorno del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino o enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; u otras afecciones con un componente inflamatorio, tales como: enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis, o síndrome de Sjogren.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 La inflamación y/o una afeción inflamatoria asociada con dicha inflamación puede ser en particular la artritis (p. ej., artritis reumatoide u osteoartritis).

Las enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órganos.

5 Las enfermedades óseas caracterizadas por el metabolismo o resorción óseos anormales pueden ser: osteoporosis (en especial osteoporosis postmenopáusicas), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de tumor maligno con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis (en especial urolitiasis), carcinoma sólido, espondilitis anquilosante y/o gotosa, tendinitis o bursitis.

10 Las enfermedades cardiovasculares incluyen hipertensión o isquemia de miocardio; aterosclerosis; insuficiencia venosa funcional u orgánica; tratamiento varicoso; hemorroides y estados de choque asociados con un descenso acusado de la presión arterial (por ejemplo, choque septicémico).

15 Las enfermedades neurodegenerativas que potencialmente se podrían someter a tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) usando los compuestos o sales de la presente invención son: demencia, en particular demencia degenerativa (tal como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, demencia del lóbulo temporal, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o esclerosis lateral amiotrófica (ELA); en particular enfermedad de Alzheimer); deterioro cognitivo leve (DCL) p. ej. DCL asociado con el envejecimiento, en particular deterioro de la memoria asociado con la edad; enfermedad neuromotora; demencia vascular (incluyendo demencia multiinfarto y/o demencia asociada con isquemia cerebral); o una enfermedad neurodegenerativa (p. ej., demencia) asociada con: una lesión que ocupa espacio intracraneal, traumatismo en la cabeza, infección intracraneal y/o cerebral o afecciones relacionadas (tales como infección por el VIH, meningitis vírica o bacteriana, o infección cerebral por el virus herpes tales como herpes zóster o virus herpes simple), metabolismo, toxinas, anoxia, hipoxia o deficiencia de vitamina.

20 Las enfermedades neurodegenerativas, p. ej., para someter a tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) por el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, pueden ser en particular demencia degenerativa (en particular enfermedad de Alzheimer), enfermedad de Parkinson (en particular demencia en la enfermedad de Parkinson), demencia vascular (en particular demencia multiinfarto), demencia con cuerpos de Lewy, corea de Huntington, o deterioro cognitivo leve (DCL) p. ej. DCL asociado con el envejecimiento, en particular deterioro de la memoria asociado con la edad. La enfermedad neurodegenerativa, p. ej. para someter a tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) por el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, pueden ser en particular demencia degenerativa (en particular enfermedad de Alzheimer), demencia vascular (en particular demencia multiinfarto), o deterioro cognitivo leve (DCL) p. ej. DCL asociado con el envejecimiento, en particular deterioro de la memoria asociado con la edad.

35 En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de la invención, se usa para el tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) de una enfermedad neurodegenerativa (tal como demencia degenerativa p. ej. enfermedad de Alzheimer, o demencia vascular, o deterioro cognitivo leve), mediante modificación de la enfermedad y/o neuroprotección. Alternativa o adicionalmente, en una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de la invención, se usa para el tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) de una enfermedad neurodegenerativa (tal como demencia degenerativa p. ej. enfermedad de Alzheimer, o demencia vascular, o deterioro cognitivo leve), mediante el tratamiento sintomático del deterioro cognitivo asociado con la enfermedad neurodegenerativa.

40 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden ser útiles para la neuroprotección y/o en el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de la neurodegeneración después de traumatismo, tal como accidente cerebrovascular, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares.

45 Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) de crecimiento celular maligno y/o metástasis, o leucemia mioblástica.

Las complicaciones de la diabetes de tipo 1 pueden ser: microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma, síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki o sarcoidosis.

50 La disfunción renal puede ser: nefritis, glomerulonefritis, en particular glomerulonefritis proliferativa mesangial o síndrome nefrótico.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento o profilaxis (p. ej. tratamiento) de la epilepsia y/o convulsiones (es decir, como anticonvulsivos), por ejemplo en un mamífero tal como un ser humano.

55 Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento o profilaxis (p. ej. tratamiento) de un síndrome epiléptico humano, tal como: convulsiones parciales y/o generalizadas (p. ej. convulsiones tónicas, tonico-clónicas o de ausencia), epilepsia del lóbulo temporal,

5 epilepsias de ausencia (incluyendo en la infancia, juveniles, mioclónicas, fotoinducida o inducida por diseños esquemáticos), encefalopatías epilépticas graves (incluyendo síndrome relacionado con la hipoxia o de Rasmussen), convulsiones febriles, epilepsia parcial continua, epilepsia mioclónica progresiva (incluyendo la enfermedad Unverricht-Lundborg o la enfermedad de Lafora), convulsiones y/o epilepsia postraumáticas, como las relacionadas con lesiones en la cabeza, epilepsias reflejas simples (incluyendo fotosensible, somatosensorial, propioceptiva, audiogénica o vestibular), trastornos metabólicos comúnmente asociadas con la epilepsia como epilepsia dependiente de piridoxina, enfermedad del cabello ensortijado de Menkes, enfermedad de Krabbe, epilepsia debida al alcoholismo y/o drogadicción (p. ej. abuso de la cocaína), malformaciones corticales asociadas con la epilepsia (p. ej. síndrome de doble corteza o heterotopía subcortical en banda), o anomalías cromosómicas asociadas con convulsiones o epilepsia tal como la monosomía parcial (15Q / síndrome de Angelman); en un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los autores de la invención proporcionan, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en medicina humana o veterinaria y/o para usar en terapia.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los autores de la invención proporcionan un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de una afección que es medida por receptores P2X7, por ejemplo una afección o enfermedad descrita en la presente memoria (en particular dolor, inflamación tal como artritis reumatoide u osteoartritis, o una enfermedad neurodegenerativa (p. ej., enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (p. ej., un síndrome epiléptico humano); más en particular, dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, o artritis reumatoide u osteoartritis); p. ej. en un mamífero tal como un ser humano o un roedor, p. ej. un ser humano o rata, p. ej. un ser humano. Para evitar dudas, el término "tratamiento" como se usa en la presente memoria, cuando se refiere a una enfermedad o afección particular, abarca el alivio de los síntomas asociadas con dicha enfermedad o afección.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los autores de la invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de una afección que es medida por la acción de receptores P2X7, por ejemplo una afección o enfermedad descrita en la presente memoria (en particular dolor, inflamación tal como artritis reumatoide u osteoartritis, o una enfermedad neurodegenerativa (p. ej., enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (p. ej., un síndrome epiléptico humano); más en particular dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral); p. ej. en un mamífero tal como un ser humano o un roedor, p. ej. un ser humano o rata, p. ej. un ser humano.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los autores de la invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) del dolor (p. ej. dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral), inflamación (p. ej. artritis reumatoide u osteoartritis), o una enfermedad neurodegenerativa (p. ej. enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (p. ej., un síndrome epiléptico humano), (más en particular: dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, o artritis reumatoide u osteoartritis); p. ej. en un mamífero tal como un ser humano o un roedor, p. ej. un ser humano o rata, p. ej. un ser humano.

40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los autores de la invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) del dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral (en particular dolor inflamatorio o dolor neuropático; tal como dolor inflamatorio en la artritis tal como la artritis reumatoide u osteoartritis); p. ej. en un mamífero tal como un ser humano o un roedor, p. ej. un ser humano o rata, p. ej. un ser humano.

45 En un aspecto de la invención, los autores de la invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve; p. ej. en un mamífero tal como un ser humano o un roedor, p. ej. un ser humano o rata, p. ej. un ser humano.

50 En un aspecto de la invención, los autores de la invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis (p. ej., profilaxis, p. ej., reducción, retraso o prevención) del desarrollo de tolerancia a la acción analgésica de un analgésico opiáceo (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol).

55 Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de seres humanos y/u otros mamíferos, se puede formular opcionalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica como una composición farmacéutica. Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo adaptada para su uso en medicina humana o veterinaria.

Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica. La presente invención proporciona también una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 La composición farmacéutica puede ser para usar en un método de tratamiento o profilaxis o en un uso o en un tratamiento o profilaxis, como se describe en la presente memoria.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, por ejemplo a temperatura ambiente y/o presión atmosférica, normalmente está adaptado para la administración oral, parenteral o rectal. Como tal, la composición farmacéutica puede ser en forma de un comprimido, una cápsula, o una preparación líquida oral, un polvo, un gránulo, una pastilla, un polvo reconstituible, una disolución o suspensión inyectable o para infusión, o un supositorio.

En general se prefiere una composición farmacéutica administrable por vía oral.

Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma farmacéutica unitaria, y pueden contener uno o más excipientes, tales como un agente aglutinante (p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa o povidona), una carga (p. ej. lactosa y/o celulosa microcristalina), un lubricante p. ej. un lubricante para formación de comprimido (p. ej. estearato de magnesio o estearato de calcio), un disgregante (p. ej. un disgregante de comprimido, tal como glicolato sódico de almidón o croscarmelosa sódica), y/o un agente humectante aceptable. Los comprimidos se pueden recubrir, p. ej. de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco que se reconstituirá con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivo(s), tales como agente(s) de suspensión, agente(s) emulsionante(s), vehículo(s) no acuoso(s) (tal como un aceite comestible) y/o conservante(s), y/o si se desea, agente(s) de sabor o colorante(s).

Para administración parenteral, típicamente se preparan formas de dosificación unitaria fluidas usando un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. En una realización, el compuesto o la sal, dependiendo del vehículo y la concentración usada, se suspende o disuelve en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto o la sal se puede disolver, p. ej., para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. En una realización, se disuelve o disuelven en el vehículo adyuvante(s) tal como un anestésico local, conservante(s) y/o agente(s) de tamponamiento. Para potenciar la estabilidad, se puede, por ejemplo, congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua con vacío. Típicamente, las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto o sal típicamente se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización normalmente no se realiza por filtración. El compuesto o la sal se puede esterilizar, p. ej., por exposición a óxido de etileno, antes de suspensión en un vehículo estéril. En una realización, se incluye en la composición un tensioactivo o agente humectante, p. ej., para facilitar la distribución uniforme del compuesto o la sal de la invención.

En una realización, la composición contiene de 0,1% a 99% (en peso de la composición), en particular de 0,1 a 60% o de 1 a 60% o de 10 a 60% en peso, del material activo (el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la invención), p. ej., dependiendo del método de administración. El(los) vehículo(s) y/o excipiente(s) contenidos en la composición, pueden estar presentes, por ejemplo, de 1% a 99,9%, p. ej. de 10% a 99%, en peso de la composición; y/o en una cantidad de 20 mg a 2000 mg tal como de 50 mg a 1000 mg por dosis unitaria de la composición.

La dosis del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p. ej., para usar en el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de los trastornos/enfermedades/afecciones mencionados en la presente memoria, se puede variar de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y/o otros factores similares. Sin embargo, como guía general, en una realización, se puede usar una dosis unitaria de 0,05 a 2000 mg o de 0,05 a 1000 mg, por ejemplo de 0,05 a 200 mg, tal como de 20 a 40 mg, del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la invención (medida como compuesto), p. ej., en una composición farmacéutica. En una realización, dicha dosis unitaria es para la administración una vez al día, p. ej., a un mamífero tal como un ser humano; alternativamente, dicha dosis unitaria puede ser para la administración más de una vez (p. ej. dos o tres veces) al día, p. ej. a un mamífero tal como un ser humano. Dicha terapia puede prolongarse durante varios días, semanas, meses o años.

Combinaciones

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en combinación con otro u otros agentes terapéuticos (adicionales), por ejemplo medicamentos reivindicados como útiles en el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de los trastornos mencionados antes.

Los ejemplos de dicho o dichos agentes terapéuticos adicionales pueden incluir un agonista β_2 (conocido también como agonistas de receptores adrenérgicos β_2 ; p. ej. formoterol) y/o un corticoesteroide (p. ej. budesonida,

5 fluticasona (p. ej. como ésteres de propionato o furoato), mometasona (p. ej. como furoato), beclometasona (p. ej. como ésteres de 17-propionato o 17,21-dipropionato), ciclesonida, triamcinolona (p. ej. como acetónido), flunisolida, rofleponida o butixocort (p. ej. como éster de propionato)), p. ej. para el tratamiento de un trastorno respiratorio (tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)), p. ej. como se describe en los documentos WO 2007/008155 y/o WO 2007/008157.

Un agente terapéutico adicional puede incluir un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG CoA) reductasa (p. ej. atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, o simvastatina) (p. ej. para administración oral), p. ej. para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular (tal como aterosclerosis), p. ej. como se describe en el documento WO 2006/083214.

10 Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE; p. ej. ibuprofeno, naproxeno, aspirina, celecoxib, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketoralaco, oxaprozina, nabumetona, sulindaco, tolmetina, rofecoxib, valdecoxib, lumaricoxib, meloxicam, etoricoxib o parecoxib; o p. ej. paracetamol, loxoprofeno o aceclofenaco; en particular celecoxib, paracetamol, ibuprofeno o diclofenaco) (p. ej. para administración oral), p. ej. para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio (tal como artritis reumatoide u osteoartritis y/o dolor inflamatorio), p. ej. como se describe en el documento WO 15 2005/025571. El celecoxib (un inhibidor de COX-2) se puede administrar, por ejemplo, por vía oral con un régimen de dosificación de 100 mg o 200 mg (medido como la base libre) una o dos veces al día.

20 Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular un inhibidor del factor de necrosis tumoral α (TNF α) (p. ej. etanercept o un anticuerpo anti-TNF α tal como infliximab o adalimumab) (p. ej., para administración parenteral tal como administración subcutánea o intravenosa), p. ej., para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio (tal como artritis reumatoide u osteoartritis), p. ej. como se describe en el documento WO 2004/105798.

25 Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (p. ej. para la administración parenteral tal como intravenosa), tal como atumumab (HuMax-CD20™, desarrollado en parte por Genmab AS) (p. ej. ofatumumab para la administración intravenosa), rituximab, PRO70769, AME-133 (Applied Molecular Evolution), o hA20 (Immunomedics, Inc.); en particular ofatumumab o rituximab. Este agente terapéutico adicional puede ser, p. ej., para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio (tal como la artritis reumatoide u osteoartritis y/o dolor inflamatorio).

30 Un agente terapéutico adicional puede incluir ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(2-piridinilamino)sulfonil]fenil]azo]benzoico (sulfasalazina), p. ej. para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio (tal como la artritis reumatoide u osteoartritis; en particular artritis reumatoide), p. ej. como se describe en el documento WO 2004/105797.

35 Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico (metotrexato), p. ej. para administración oral y/o p. ej. para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio (tal como la artritis reumatoide u osteoartritis; en particular artritis reumatoide), p. ej. como se describe en el documento WO 2004/105796. Para el tratamiento de la artritis reumatoide, se puede administrar metotrexato a la persona con un régimen de dosificación de 7,5 mg por vía oral una vez por semana, o usar dosis orales divididas de 2,5 mg a intervalos de 12 horas para 3 dosis (7,5 mg en total) una vez a la semana; el plan se puede ajustar opcionalmente de forma gradual para lograr una respuesta óptima, pero típicamente no supera una dosis oral semanal total de 20 mg de metotrexato; una vez lograda una respuesta, la dosis de metotrexato típicamente se reduce a la dosis eficaz más baja posible.

40 Un agente terapéutico adicional puede incluir un inhibidor de la enzima pro-TNF α convertasa (TACE), p. ej. para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio (tal como artritis reumatoide u osteoartritis; en particular artritis reumatoide), p. ej. como se describe en el documento WO 2004/073704.

Un agente terapéutico adicional puede incluir:

- a) sulfasalazina;
- 45 b) una estatina (p. ej. para la administración oral), tal como atorvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, crilvastatina, dalvastatina, rosuvastatina, tenivastatina, fluindostatina, velostatina, dalvastatina, nisvastatina, bervastatina, pitavastatina, rivastatina, glenvastatina, eptastatina, tenivastatina, flurastatina, rosuvastatina o itavastatina;
- 50 c) un agente glucocorticoide (p. ej. para la administración oral o tópica en la piel), tal como dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona e hidrocortisona;
- d) un inhibidor de quinasa p38 (p. ej. para la administración oral);
- e) un anticuerpo anti-receptor-IL-6, p. ej. un anticuerpo monoclonal anti-receptor-IL-6 (p. ej. para la administración parenteral tal como intravenosa);
- f) anakinra;

g) un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 (p. ej. IL-1 β) (p. ej. para la administración parenteral tal como intravenosa);

h) un inhibidor de proteína tirosina quinasa JAK3;

i) un anticuerpo monoclonal anti-factor estimulador de la colonia de macrófagos (M-CSF); o

5 j) un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (p. ej. para la administración parenteral tal como intravenosa), tal como rituximab, ofatumumab (HuMax-CD20[™], desarrollado en parte por Genmab AS) (p. ej. ofatumumab para la administración intravenosa), PRO70769, AME-133 (Applied Molecular Evolution), o hA20 (Immunomedics, Inc.); en particular rituximab o ofatumumab;

10 p. ej. para el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-1 (p. ej. IL-1 β) (tal como artritis reumatoide u osteoartritis, y/o dolor inflamatorio o dolor neuropático; en particular artritis reumatoide), p. ej. como se describe en el documento WO 2006/003517.

15 En particular, el agente o agentes terapéuticos adicionales puede ser un agente o agentes terapéuticos capaces de tratar el dolor inflamatorio, tal como paracetamol y/o un analgésico opiáceo (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol). Este/estos agentes terapéuticos y/o la combinación que comprende este/estos agentes terapéuticos, puede ser para el tratamiento del dolor inflamatorio, p. ej., en un mamífero, tal como un ser humano. Por ejemplo, el paracetamol se puede administrar con un régimen de dosificación oral humano de 500 mg a 1000 mg (p. ej. 500 mg, 650 mg o 1000 mg, en particular 650 mg) de paracetamol (medido como la base libre/compuesto libre), administrados 2, 3 ó 4 veces al día.

20 En una realización particular de la invención, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente o agentes terapéuticos capaces de tratar el dolor neuropático, tales como:

- un analgésico opiáceo (tales como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol, lo más en particular morfina),

25 • un inhibidor de la recaptación de monoamina (tal como duloxetina o amitriptilina),

- pregabalina,

- gabapentina,

- gabapentina enacarbil (XP13512), y/o

- carbamazepina.

30 Este/estos agentes terapéuticos y/o la combinación que comprende este/estos agentes terapéuticos, puede ser para el tratamiento del dolor neuropático, p. ej., en un mamífero, tal como un ser humano.

35 Por ejemplo, la pregabalina se puede administrar por vía oral p. ej. para el dolor neuropático; p. ej. con un régimen de dosificación oral humano de 150 mg a 600 mg de pregabalina total al día (medida como la base libre), dividida entre dos a tres dosis al día. Por ejemplo, para la neuralgia postherpética (una afección de dolor neuropático), la pregabalina se puede administrar con un régimen de dosificación oral inicial de 150 mg de pregabalina total al día (dividida entre 2 ó 3 dosis al día), aumentando (p. ej. en aproximadamente una semana) a un régimen de dosificación oral de 300 mg de pregabalina total al día, y opcionalmente aumentando hasta un régimen de dosificación oral máximo de 600 mg de pregabalina total al día. Para la neuropatía diabética dolorosa (otra afección de dolor neuropático), se puede administrar un régimen de dosificación oral de 150 mg a 300 mg de pregabalina total al día. Para la fibromialgia, se puede administrar un régimen de dosificación oral de 150 mg a 450 mg (p. ej. 300 o 450 mg) de pregabalina total al día. La pregabalina se puede administrar p. ej. por separado del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo.

45 Por ejemplo, la gabapentina se puede administrar por vía oral p. ej. para el dolor neuropático. Las unidades de dosificación oral pueden contener p. ej. 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg o 800 mg de gabapentina (medido como la base/ácido libre). El régimen de dosificación de la gabapentina para el dolor neuropático puede ser p. ej. de 300 mg 1, 2 ó 3 veces al día hasta una dosis total de 3600 mg / día. Normalmente se lleva a cabo algún ajuste gradual del régimen de dosificación. Por ejemplo, para el dolor neuropático en adultos, la terapia con gabapentina se puede iniciar ajustando así la dosis: día 1 = 300 mg de gabapentina (medido como la base/ácido libre) una vez al día, día 2 = 300 mg dos veces al día, y día 3 = 300 mg tres veces al día; alternativamente, la dosis inicial puede ser 900 mg/día de gabapentina (medido como la base/ácido libre), administrada como tres dosis divididas iguales. Después, p. ej., basándose en la respuesta individual del paciente y la tolerancia, la dosis se puede aumentar más, típicamente en incrementos de 300 mg/día cada 2-3 días, hasta una dosis total máxima de 3600 mg/día de gabapentina (medido como la base/ácido libre). Un ajuste más lento de la dosificación de gabapentina puede ser

adecuado para pacientes individuales. El tiempo mínimo para alcanzar la dosis total de 1800 mg/día típicamente es una semana, para alcanzar 2400 mg/día típicamente es de 2 semanas, y para alcanzar 3600 mg/día típicamente es un total de 3 semanas. La gabapentina se puede administrar p. ej. por separado del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo.

5 Por ejemplo, la gabapentina enacarbil (XP13512, ácido (\pm) -1-[(a-isobutanoiloxietoxi)carbonil]-aminometil)-1-ciclohexano-acético, que es un profármaco de la gabapentina) se puede administrar por vía oral, p. ej., a un ser humano, p. ej., por separado del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. En una realización, la gabapentina enacarbil (XP13512) se administra por ejemplo por vía oral, p. ej. a un ser humano tal como un adulto humano, p. ej., con una dosis diaria total que tiene una cantidad molar equivalente de gabapentina enacarbil como la cantidad molar presente en 900 mg/día a 3600 mg/día de gabapentina (véase p. ej. la página 81 líneas 24-32 del documento WO 02/100347). Una dosis de 600 mg de gabapentina enacarbil (medido como el ácido libre) contiene el equivalente molar de 312 mg de gabapentina. Véase también K.C. Cundy et al., "Clinical Pharmacokinetics of XP13512, a Novel Transported Prodrug of Gabapentin", J. Clin. Pharmacol., 2008, e-publication 30 September 2008, incorporado en el presente documento por referencia, y las secciones de "Materials and Methods - Formulation and Study Designs" del mismo, para ejemplos de algunas dosis orales, regímenes de dosificación y formulaciones de of XP13512 usados en estudios farmacocinéticos humanos.

En una realización particular de la invención, cuando el agente terapéutico adicional incluye un analgésico opiáceo (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol), entonces el analgésico opiáceo y/o la combinación que comprende el analgésico opiáceo, es para el tratamiento del dolor, en particular dolor inflamatorio o dolor neuropático, p. ej., en un mamífero tal como un ser humano. En una realización más particular de esta realización, el compuesto o la sal de la presente invención se administra (p. ej., a un ser humano), p. ej., de forma secuencial o simultánea, en combinación con el analgésico opiáceo, en el que el analgésico opiáceo se administra con una dosificación reducida comparado con la dosificación (p. ej., dosificación humana) usada típicamente para dicho analgésico opiáceo (es decir, el compuesto o la sal de la invención puede dar un efecto de ahorro del opiáceo); esto puede dar el control del dolor adecuado y/o puede producir una reducción de los efectos adversos inducidos por el opiáceo-analgésico.

En una realización particular, el agente terapéutico adicional puede ser útil en el tratamiento o profilaxis (en particular el tratamiento) de una enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser útil para aliviar los síntomas de una enfermedad neurodegenerativa.

Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sales o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales (p. ej., como se definen en la presente memoria).

Los componentes individuales de la combinación de la invención (es decir, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo, y el agente o agentes terapéuticos adicionales) pueden estar presentes como formulaciones/composiciones farmacéuticas separadas, o pueden estar presentes como una formulación/composición farmacéutica combinada (p. ej., pueden estar juntos en una forma de dosificación oral combinada individual, p. ej., como un comprimido o cápsula combinado). Los componentes individuales de esta combinación se pueden administrar por ejemplo de forma secuencial en formulaciones/composiciones farmacéuticas separadas (p. ej. oral), o simultánea en formulación(es)/composición(es) farmacéuticas combinadas (p. ej. oral); en una realización particular se administran de forma secuencial en formulaciones/composiciones farmacéuticas separadas (p. ej. oral).

Las combinaciones mencionadas en la presente memoria se pueden presentar opcionalmente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido en la presente memoria junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

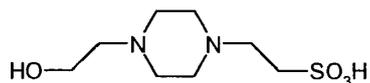
Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente al mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo.

Los siguientes ejemplos y productos intermedios ilustran los compuestos de la invención, métodos para su preparación, y productos intermedios que se pueden usar en su preparación, pero no se pretende que sean limitantes.

55 Sección experimental

Las abreviaturas, algunas de las cuales se pueden usar en la presente memoria, incluyen las siguientes:

BOC	terc-butiloxicarbonilo
DCM	diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina, también llamada <i>N,N</i> -dimetil-4-piridinamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (ⁱ Pr ₂ NEt)
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
HCl	cloruro de hidrógeno
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina-1-etanosulfónico



HOBT	1-hidroxibenzotriazol
IPA	isopropanol (alcohol isopropílico)
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NaHCO ₃	hidrogenocarbonato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NH ₃	amoníaco
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
eq	equivalentes
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
h	horas
min	minutos
LCMS o LC/MS	cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
MDAP	HPLC (preparativa) automática dirigida por masa
MS	espectrometría de masas
RMN	resonancia magnética nuclear

TLC	cromatografía de capa fina
T.a.	temperatura ambiente (temperatura); normalmente está en el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 25°C, o un subintervalo dentro de este intervalo, salvo que se describa otra cosa en la presente memoria.
SCX	intercambio de cationes fuerte. Una columna o cartucho SCX típicamente es una columna de extracción en fase sólida (SPE) con restos de ácido bencenosulfónico inmovilizados en la fase sólida (p. ej. columnas IST Isolute™). Cuando se eluyen con amoniaco/metanol, se cree que los compuestos aislados por SCX normalmente están en forma de la base libre (si existe dicha forma).

Productos intermedios y ejemplos

Los reactivos no detallados en el texto a continuación normalmente están disponibles en el comercio en proveedores químicos, p. ej., proveedores establecidos tales como Sigma-Aldrich. Las direcciones y/o detalles de contacto de algunos proveedores de diferentes productos químicos en general, que pueden ser útiles como fuente de materiales de partida, son los siguientes:

- 5 ABCR GmbH KG, Im Schleherth 10, Karlsruhe, D-76187, Alemania, teléfono: +49 (0)721-95061-0, Fax: +49 (0)721-95061-80, <http://www.abcr.de>
- 10 AKos Consulting and Solutions GmbH, Austr. 26, Steinen, D-78585, Alemania, teléfono: +49 7627 970068, fax: +49 7627 970067, <http://www.akosgmbh.eu>
- Alchem Pharmtech, Inc., 160 Liberty Street, Bldg 4A, Metuchen, NJ, 08840, EE.UU., teléfono: +1 848-565-5694, fax: +1 732-317-4369, www.alchempharmtech.com
- Alfa Aesar, 26 Partridge Road, Ward Hill, MA, 01835, EE.UU., teléfono: 1-978-521-6300, Fax: 1-978-521-6350, <http://www.alfa.com>
- 15 Allichem LLC, 8510 Corridor Road Ste A, Savage, MD, 20763-9504, EE.UU., teléfono: +1 301-317-5072, Fax: +1 301-317-5073, <http://www.allichemllc.com>
- American Custom Chemicals Corp., P O Box 262527, San Diego, CA, 92196-2527, EE.UU., teléfono: +1 858-201-6118, Fax: +1 858-451-8607, <http://www.acccorporation.com>
- 20 Anichem LLC, 195 Black Horse Lane, North Brunswick, NJ, 08902, EE.UU., teléfono: +1 732-821-6500, fax: +1 732-821-6008, <http://www.anichemllc.com>
- APAC Pharmaceutical, LLC, 6851 Oak Hall Lane, Apartamento 101, Columbia, MD, 21045, EE.UU., teléfono: +1 (410) 469-0727, fax: +1 (410) 309 5955, www.apacpharma.com
- Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, Reino Unido, teléfono: +44 (0)161 406 0505, Fax: +44 (0)161 406 0506, <http://www.apolloscientific.co.uk>
- 25 Ark Pharm, Inc., 1840 Industrial Drive, Apartamento 280, Libertyville, IL, 60048, EE.UU., teléfono: +1-847-367-3680, fax: +1-847-367-3681, <http://www.arkpharminc.com>
- Atomole Scientific Co., Ltd, 150 Zhongjia Village, Apartamento 104, Hanyang District, Wuhan, Hubei, 430050, China, teléfono: +86-27-82261049, fax: +86-27-82629206, <http://www.atomole.com>
- 30 Aurora Fine Chemicals LLC, 7929 Silverton Ave., Apartamento 609, San Diego, CA, 92126, EE.UU., tel: +1 858 549 4700, fax: +1 858 549 4701, www.aurorafinechemicals.com
- Bepharm Ltd., 128 Xiangyin Road, Room C316, Yangpu District, Shanghai, 200433, China, teléfono: +86-21-51816456, fax: +86-21-51816457, <http://www.bepharm.com>
- Beta Pharma, Inc., 91 Shelton Avenue, Apartamento: 211, New Haven, CT, 06511, EE.UU., teléfono: +1-877-786-1922, Fax: (203)786-5437, <http://www.betapharma.com>
- 35 Bcsche Scientific, LLC, New Brunswick Technology Center, 100 Jersey Avenue, Box D-12, Edificio D, 3^{er} piso, New Brunswick, NJ, 08901, EE.UU., teléfono: +1 (732)-565-9988, fax: +1 (732)-875-0899, <http://www.BoscheSci.com>
- Bridge Organics, 311 W. Washington St., Vicksburg, MI, 49097-1200, EE.UU., teléfono: +1 269-649-4200, fax: +1 269-649-0611, <http://www.bridgeorganics.com>
- 40 ChemBridge Corporation, 16981 Via Tazon, Apartamento G, San Diego, CA, 92127, EE.UU., teléfono: +1 (800) 964-6143, fax: +1 (858) 451-7401, <http://www.chembridge.com>

- ChemPacific Corp, 6200 Freeport Center, Baltimore, MD, 21224, EE.UU., teléfono: +00 1 410-633-5771, Fax: +001 410-633-5808, <http://www.chempacific.com>
- China Hallochem Pharma Co., Ltd., 17F, Venus Science Incubate Center, No.60 Xingguang Road, New North Zone, Chongqing, 401121, China, teléfono: +86-23-67030786, Fax: +86-23-67030809, <http://www.hallochem.com>
- 5 D-L Chiral Chemicals, LIC, 53 Champlain Road, Monmouth Junction, NJ, 08852, EE.UU., teléfono: +1 732-668-8759, fax: +1 732-359-1599, <http://www.dichiral.com>
- Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, Reino Unido, teléfono: +44 (0) 1457 868921, Fax: +44 (0) 1457 869360, <http://www.fluorochem.net>
- 10 Haiso PharmChem, Hubei Research Institute of Chemistry, No. 30 Guanshan Road, Wuhan, 430074, China, teléfono: +86-27-87422225, fax: +86-27-87496702, <http://www.haisopharm.com>
- Indofine Chemical Company, Inc., 121 Stryker Lane, Bldg 30, Apartamento 1, Hillsborough, NJ, 08844, EE.UU., teléfono: +1 (908) 359-6778, fax: +1 (908) 359-1179, <http://www.indofinechemical.com>
- International Laboratory Limited, 1067 Sneath Ln, San Bruno, CA, 94066, EE.UU., teléfono: +1 650-278-9963, Fax: +1 650-589-2786, <http://www.intlab.org>
- 15 J & W PharmLab LLC, 2000 Hartel Street, Apartamento B, Levittown, PA, 19057, EE.UU., teléfono: +1-215-945-6595, fax: +1-215-945-6597, <http://www.jwpharmlab.com>
- JRD Fluorochemicals Ltd, Unit 11, Mole Business Park, Randalls Road, Leatherhead, Surrey, KT22 7BA, Reino Unido, teléfono: +44 (0) 1372 360896, Fax: +44 (0) 1372 360790, <http://www.jrdfluoro.co.uk>
- 20 Lanzhou Chon Chemical Co., Ltd., D6, Guchengping Industrial Park, Donggang Town, Lanzhou City, China, teléfono: +86-138-93130096, fax: +86-931-4673545, <http://www.chonchem.com>
- Matrix Scientific, P O Box 25067, Columbia, SC, 29224-5067, EE.UU., teléfono: 800-733-0244 (desde EE.UU. y Canada) o (803) 788-9494 (el resto de las llamadas), Fax: (803) 788-9419, <http://www.matrixscientific.com>
- Manchester Organics Ltd., Unit 2, Clifton Lane, Ashville Industrial Estate, Sutton Weaver, Runcorn, Cheshire, WA7 3FP, Reino Unido, teléfono: +44 (0)1928 710 200, fax: +44 (0)1928 710 225, <http://www.manchesterorganics.com>
- 25 Maybridge, Trevillet, Tintagel, Cornwall, PL34 0HW, Reino Unido, teléfono: +44 (0)1840 770453, Fax: +44 (0)1840 770111, <http://www.maybridge.com>
- Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Rd., West Columbia, SC, 29172, EE.UU., teléfono: +1-800-467-3386, fax: +1 803-739-6957, <http://www.oakwoodchemical.com>
- 30 Pfaltz & Bauer, Inc., 172 E. Aurora Street, Waterbury, CT, 06708, EE.UU., teléfono: +1 (203) 574-0075, Fax: +1 (203) 574-3181, <http://www.pfaltzandbauer.com>
- Princeton BioMolecular Research, Inc., Princeton Corporate Plaza, 11 Deer Park Drive, Ste. 114, Monmouth Junction, NJ, 08852, EE.UU., teléfono: +1 732-355-9920 ext. 102, fax: +1 732-355-9921, <http://www.princetonbio.com>
- 35 Ryan Scientific, Inc., P O Box 703, Mt. Pleasant, SC, 29465, EE.UU., teléfono: +1 888-884-4911, fax: +1 843-884-5568, <http://www.ryansci.com>
- Shanghai AOKChem Group Limited, No. 1768-4-302 Boxing Road, Shanghai, China, teléfono: +86-21-68712331, Fax: +86-21-68712362, <http://www.aokchem.com>
- Shanghai FWD Chemicals Limited, Room 409, The Technological and Industrial Building, Meilong Road 130, Shanghai, 200237, China, teléfono: +86-21-64251348, Fax: +86-21-64251330, <http://www.fwdchem.com>
- 40 Shanghai PI Chemicals Ltd, Habitación 512, Edificio 1, 88 Cai Lun Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Pudong New Area, Shanghai, 201203, China, teléfono: +86-21-58953700, Fax: +86-21-58953701, <http://www.pipharma.com>
- Shanghai Sinofluoro Scientific Corporation Ltd., Habitación 113, Edificio 2, N° 969#
- Zhongshan South No.2 Road, Shanghai, 200030, China, teléfono: +86-21-642-793-60, fax: +86-21-642-786-03, <http://www.sinofluoro.com>
- 45 Shanghai Specbiochem Co., Ltd., Unit A101-2, No.326, Edison Rd, Zhangjiang Hightech Park, Shanghai, China, teléfono: +86 21-51320052, Fax: +86 21-51320053, <http://www.specbiochem.com>

Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, EE.UU., Tel: 1-800-325-3010, Fax: 1-800-325-5052, <http://www.sigma-aldrich.com>

Spectrum Chemicals and Laboratory Products, Inc., 14422 South San Pedro St., Gardena, CA, 90248, EE.UU., teléfono: 800-395-6723, Fax: 310-516-7512, <http://www.spectrumchemical.com>

- 5 Strem Chemicals, Inc., Dexter Industrial Park, 7 Mulliken Way, Newburyport, MA, 01950-4098, EE.UU., teléfono: +1 (978) 499-1600, fax: +1 (978) 465-3104, <http://www.strem.com>

Thermo Fisher Scientific, Janssens Pharmaceuticaan 3A, Geel, 2440, Bélgica, teléfono: 0032 14 575261, Fax: 0032 14 593434, <http://www.acros.com>

- 10 TimTec, Inc., Harmony Business Park 301-A, Newark, DE, 19711, EE.UU., teléfono: +1 (302) 292-8500, fax: +1 (302) 292-8520, <http://www.timtec.net>

Tyger Scientific Inc., 324 Stokes Avenue, Ewing, NJ, 08638, EE.UU., teléfono: +1 609 434-0144, fax: +1 609 434-0143, <http://www.tygersci.com>

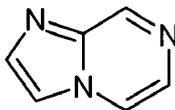
UkrOrgSynthesis, 18 Mechnikova Street, Apartamento 92, Kiev, 01021, Ucrania, teléfono: +38 044 531 94 97, Fax: +38 044 531 94 97, <http://www.ukrorgsynth.com>

- 15 Vesino Industrial Co., Ltd., Edificio N°4 Xinglanyuan, Changjiang Road, Tianjin, 300193, China, teléfono: +86 22 81289555, fax: +86 22 27455635, <http://www.vesino.com.cn>

Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 1-2, Doshomachi 3-Chome, Chuo-ku, Osaka, 540-8605, Japón, teléfono: +81-6-6203-3741, Fax: +81-6-6201-5964, <http://www.wako-chem.co.jp>

COMPUESTOS INTERMEDIOS

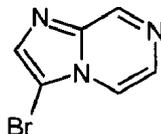
- 20 Compuesto intermedio 1. Imidazo[1,2-a]pirazina (I1) (También disponible en fuentes comerciales)



- 25 Se disolvió 2-pirazinamina (9.51 g, 100 mmol) en etanol (300 ml) y se añadió 2-bromo-1,1-bis(etiloxi)etano (21,06 ml, 140 mmol). Se añadió ácido clorhídrico al 48% (33,3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La disolución se concentró a vacío hasta un sólido bruto que se hizo básico con amoníaco-hielo al 10% (300 ml). La disolución se extrajo en acetato de etilo (3 x 300 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar un sólido bruto, (4,76 g). El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente de [amoníaco/metanol 2 M en diclorometano al 25%] en diclorometano al 0-100%) para dar la imidazo[1,2-a]pirazina (2,86 g, 24,01 mmol, 24,01% de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d 9,11 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 4,8 Hz, 7,88 (d, 1 H, 4,8 Hz, 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)

- 30 Compuesto intermedio 2. 3-Bromoimidazo[1,2-a]pirazina (I2)

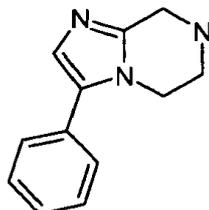


- 35 Se suspendieron imidazo[1,2-a]pirazina (1,191 g, 10 mmol, compuesto intermedio 1) y acetato sódico (0,984 g, 12,00 mmol) en metanol (10 ml) saturado con bromuro potásico (exceso) y se enfrió a -10°C. Se añadió gota a gota bromo (0,515 ml, 10,00 mmol) y la mezcla se agitó a -10°C durante 10 min. La disolución se inactivó por adición de disolución de sulfito sódico 1 N (10 ml) y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y disolución saturada de bicarbonato sódico al 50% (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para dar la 3-bromoimidazo[1,2-a]pirazina bruta (1,66 g, 8,38 mmol, 84% de rendimiento) que se usó en las posteriores etapas sin más purificación de la 3-bromoimidazo[1,2-a]pirazina (1,66 g, 8,38 mmol, 84% de rendimiento).

LC/MS [M+H]⁺ = 198, 200, tiempo de retención = 0,53 min (método de 2 min).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d 9,09 (s, 1 H), 8,08 (s 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 3. 3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I3)



5 Se disolvió 3-fenilimidazo[1,2-a]pirazina (1,391 g, 7,13 mmol) en etanol (100 ml) y se hidrogenó a temperatura ambiente con 1 atm de hidrógeno sobre óxido de platino(IV) (0,202 g, 0,713 mmol) durante 24 h. El catalizador se filtró, se lavó con etanol y el filtrado se concentró para dar la 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (1,41 g, 7,08 mmol, 99% de rendimiento)

LC/MS [M+H]⁺ = 200, tiempo de retención = 0,30 min (método de 5 min).

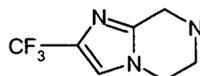
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,7-7,3 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,23 (m, 2H).

La 3-fenilimidazo[1,2-a]pirazina usada en el método anterior se preparó como sigue:

10 Se disolvieron 3-bromoimidazo[1,2-a]pirazina (1,66 g, 7,13 mmol, compuesto intermedio 2), carbonato sódico (3,78 g, 35,6 mmol) y ácido fenilborónico (1,043 g, 8,55 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (40 ml) y agua (20 ml). Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,250 g, 0,356 mmol) y la disolución bifásica se calentó a 80°C durante 16 h. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron pasándolos por un cartucho hidromatrix (Varian). El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite bruto (2,44 g). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano al 0-100%) - (el producto eluye con acetato de etilo al 100%), para dar la 3-fenilimidazo[1,2-a]pirazina (1,22 g, 6,25 mmol, 88% de rendimiento).

LC/MS [M+H]⁺ = 196, tiempo de retención = 1,63 min (método de 5 min).

20 Compuesto intermedio 4. 2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I4)



25 Se disolvió 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (1,63 g, 8,71 mmol) en metanol (70 ml) y se hidrogenó a t.a. con 1 atm de hidrógeno sobre pasta de paladio sobre carbón al 10% (0,464 g, 0,436 mmol) durante 16 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta un aceite que solidificó al reposar en un sólido céreo de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (1,56 g, 8,16 mmol, 94% de rendimiento).

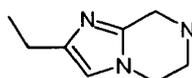
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,15 (s, 1 H) 4,12 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,28 (m, 2H).

La 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina usada en el procedimiento anterior se preparó como sigue:

30 Se disolvió 2-pirazinamina (4,76 g, 50 mmol) en etanol (120 ml) y se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanona (5,19 ml, 50,0 mmol). La disolución se calentó a reflujo durante 24 h. La disolución se concentró a vacío y el residuo se repartió entre disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron hasta un sólido bruto (6,72 g). El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano al 25-100%) para dar el producto (3,72 g) que se purificó más (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente amoniaco/metanol en diclorometano 2 M /diclorometano al 25% de 0-100%) para dar el producto como material más puro (2,11 g). El sólido se recrystalizó en un volumen pequeño de IPA para dar la 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (1,63 g, 8,71 mmol, 17,42% de rendimiento) en forma de placas blancuecinas.

LC/MS [M+H]⁺ = 188, tiempo de retención = 1,38 min (método de 5 min).

Compuesto intermedio 5. 2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I5)

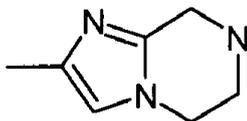


40 Se preparó la 2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina de una forma análoga a la descrita antes para la 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (compuesto intermedio 4) pero partiendo de 1-bromo-2-

butanona en lugar de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanona y usando óxido de platino (IV) y etanol en lugar de pasta de paladio sobre carbón al 10% y metanol para la etapa de hidrogenación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,51 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,57 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,21 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

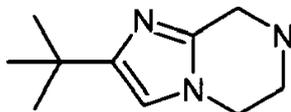
5 Compuesto intermedio 6. 2-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I6)



10 Se preparó la 2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina de una forma análoga a la descrita antes para la 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (compuesto intermedio 4) pero partiendo de 1-cloro-2-propanona en lugar de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanona y usando óxido de platino (IV) y etanol en lugar de pasta de paladio sobre carbón al 10% y metanol para la etapa de hidrogenación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,52 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

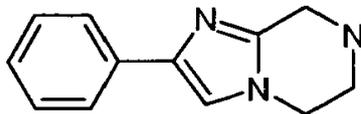
Compuesto intermedio 7. 2-(1,1-Dimetiletil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I7)



15 Se preparó la 2-(1,1-dimetiletil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina de una forma análoga a la descrita antes para la 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (compuesto intermedio 4) pero partiendo de 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanona en lugar de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanona y usando óxido de platino (IV) y etanol en lugar de pasta de paladio sobre carbón al 10% y metanol para la etapa de hidrogenación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,50 (s 1H), 4,08 (s 2H), 3,90 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

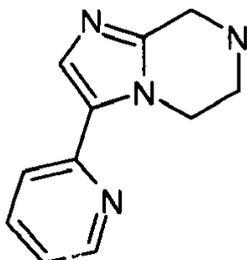
Compuesto intermedio 8. 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I8)



20 Se preparó la 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina de una forma análoga a la descrita antes para la 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (compuesto intermedio 4) pero partiendo de 2-bromo-1-feniletanona en lugar de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanona y usando óxido de platino (IV) y etanol en lugar de pasta de paladio sobre carbón al 10% y metanol para la etapa de hidrogenación.

25 LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200$, tiempo de retención = 0,44 min (método de 2 min).

Compuesto intermedio 9. 3-(2-Piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina [1,2-a]pirazina (I9)



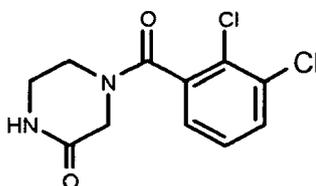
30 Se hidrogenó la 3-(2-piridinil)imidazo[1,2-a]pirazina (0,319 g, 1,626 mmol) a 3,5 kg/cm 2 (50 p.s.i.) a temperatura ambiente durante 24 h sobre pasta de paladio sobre carbón al 10% (0,0346 g, 0,163 mmol) en metanol (20 ml). La reacción se continuó durante 24 h adicionales a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm 2 (50 p.s.i.) y a 50°C. El catalizador se filtró y se concentró a vacío para dar la 3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina [1,2-a]pirazina bruta que se usó sin más purificación.

La 3-(2-piridinil)imidazo[1,2-a]pirazina usada en el método anterior se preparó como sigue:

Se calentaron la imidazo[1,2-a]pirazina (0,715 g, 6 mmol, compuesto intermedio 1), 2-bromopiridina (0,644 ml, 6,60 mmol), trifenilfosfina (0,315 g, 1,200 mmol), y acetato de paladio(II) (0,135 g, 0,600 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (8 ml) a 150°C durante 5 h en un reactor de microondas. Se separó a vacío el volumen de DMA y el residuo se repartió entre isopropanol/DCM al 10% (100 ml) y disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Los sólidos se separaron por filtración a través de celite y se separó el filtrado. La fase acuosa se extrajo con isopropanol/DCM al 10% (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar un aceite bruto (2,6 g). El aceite bruto se purificó parcialmente por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente de [(amoníaco en metanol 2 M/acetato de etilo)/acetato de etilo] al 0-100% para dar el material (1,59 g) que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente de [(amoníaco en metanol 2 M/acetato de etilo)/acetato de etilo] al 0-100% para dar la 3-(2-piridinil)imidazo[1,2-a]pirazina (0,319 g, 1,626 mmol, 27,1% de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) d 9,82 (dd, 1H, J = 3,6, 1,2 Hz), 9,19 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,72 (1 H, m), 8,03 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,84-7,91 m (2H), 7,29-7,21 m (2H).

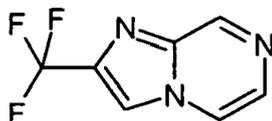
15 Compuesto intermedio 10. 4-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I10)



A una suspensión de 2-piperazinona (5,3 g, 52,9 mmol) en diclorometano seco (DCM) (76 ml) se añadió trietilamina (16,23 ml, 116 mmol) y finalmente cloruro de 2,3-diclorobencilo (12,20 g, 58,2 mmol) gota a gota (exotérmico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (150 ml), se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación dio la 4-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (12 g).

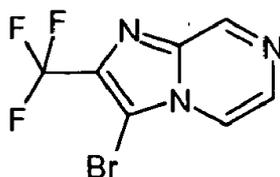
LC/MS [M+H]⁺ = 272,93, tiempo de retención = 0,69 min (método de 2 min).

Compuesto intermedio 11. 2-(Trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (I11)



Se disolvió 2-pirazinamina (11,89 g, 125 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Sigma-Aldrich, Fluka o Acros) en isopropanol (IPA) (200 ml) y se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanona (12,98 ml, 125 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se calentó a reflujo durante 18 h. La disolución se concentró a vacío y el residuo se repartió entre disolución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y IPA/DCM al 20% (300 ml). La fase acuosa se extrajo con IPA/DCM al 20% (5x200 ml) y los extractos combinados se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar un sólido bruto (17,69 g). El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó inicialmente por filtración a través de un tapón de sílice para dar 15,14 g del producto. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage flash 65+, [NH₃ en MeOH 2 M/DCM al 10%]/DCM al 0-100%) para dar 5,61 g del producto deseado. LC/MS = 408/410 (M+H)⁺, tiempo de retención = 2,05 min (5 min).

Compuesto intermedio 12. 3-Bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (I12)

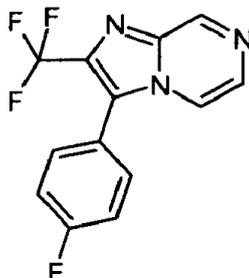


Se disolvió 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (I11) (2,5 g, 13,36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) y se añadió NBS (2,497 g, 14,03 mmol). La disolución se agitó a T.a. durante 48 horas. Se separó el volumen de DMF a vacío y el residuo se vertió en hielo-agua (25 ml). La disolución se hizo básica con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera al 50% (50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro para dar 3,88 g

del producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SP4, 40+M, metanol:diclorometano (1:9)/diclorometano al 0-100%) para dar 3,44 g del producto. El producto se purificó más por cromatografía ultrarrápida (SP4, 40+M, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar 2,49 g del producto.

LC/MS = 267/269 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,85 min (2 min).

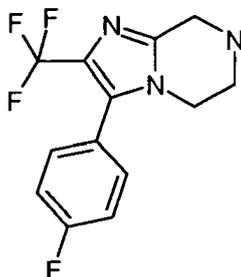
5 Compuesto intermedio 13. 3-(4-Fluorofenil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (I13)



10 Se calentaron 3-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (I12) (1,330 g, 5 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (1,049 g, 7,50 mmol), carbonato sódico (2,65 g, 25,00 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,351 g, 0,500 mmol) a 80°C durante 7 h en agua (10 ml) y 1,2-dimetoxietano (DME) (20 ml). La mezcla se pasó por un cartucho hidromatrix (Varian, 20g) y se lavó bien con diclorometano. El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite pegajoso. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 100 g, amoniaco en metanol 2 M:diclorometano (1:9)/diclorometano al 0-100%) para dar 2,03 g del producto. El compuesto se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 100 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar 1,42 g de producto en forma de sólido beige.

15 LC/MS = 281 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,96 min (método de 2 min).

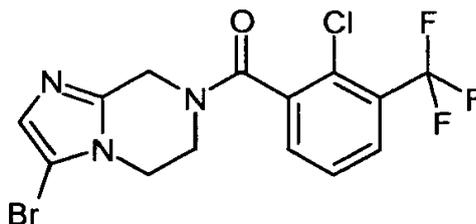
Compuesto intermedio 14 3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-a]pirazina (I14)



20 Se hidrogenó la 3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (I13)(1,4 g, 4,98 mmol) a t.a./1 atm de hidrógeno sobre óxido de platino (IV) (0,141 g, 0,498 mmol) disuelto en etanol (40 ml) durante 24 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar 1,4 g del producto en forma de un sólido pegajoso.

LC/MS = 286 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,85 min (método de 2 min (pH alto)).

Compuesto intermedio 15. 3-Bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I15)



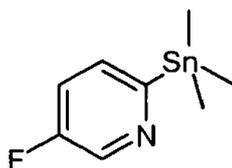
25 Se disolvió la 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E1) (5,68 g, 17,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (100 ml) y se trató con NBS (3,22 g, 18,09 mmol). La disolución se agitó a 25°C durante 16 h y el volumen de DMF se separó a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (500 ml) y disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml) durante cuya filtración a través de celite fue necesario separar emulsiones y succinimida precipitada. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta un aceite bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 340 g,

30

metanol:diclorometano (1:9)/diclorometano al 0-100%) para dar un aceite que se trituró con hexano para dar un sólido del producto deseado, 5,90 g.

LC/MS = 408/410/412 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,90 min (método de 2 min).

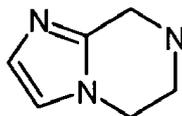
Compuesto intermedio 16. 5-Fluoro-2-(trimetilestannanil)piridina (I16)



5 Una disolución de 2-bromo-5-fluoropiridina (0,66 g, 3,75 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Sigma-Aldrich) y hexametildiestannano (0,778 ml, 3,75 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Fluka o Sigma-Aldrich) en 1,4-dioxano anhidro (12,50 ml) se desgasificó con ultrasonidos con flujo de argón durante 5 min antes de añadir tetrakis-paladio (0,217 g, 0,188 mmol) y la mezcla se expuso a microondas a 150°C durante 10 min. El análisis por LCMS 10 mostró la conversión al estannano deseado (isótopo mayoritario MH⁺ = 264, patrón de isótopo de Sn característico presente, Rt = 0,5). Se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró a vacío y se purificó en alúmina neutra con un gradiente de DCM en iso-hexano de 0 a 10% para dar 240 mg del producto deseado en forma de un aceite incoloro que cristalizó al reposar.

LCMS [M+H]⁺ 259,81, a los 0,49 min (experimento de 2 min), muestra fraccionamiento de estaño característica

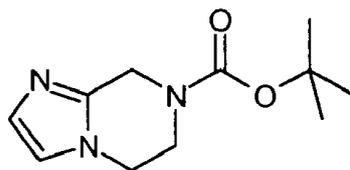
15 Compuesto intermedio 17. 5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I17)



20 Se disolvió imidazo[1,2-a]pirazina (I1) (4,38 g, 36,8 mmol) en metanol (100 ml) y se hidrogenó a 1 atm de hidrógeno/25°C sobre óxido de platino(IV) (0,522 g, 1,838 mmol) durante 24 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 4,8 g del producto que se usó sin más purificación.

LC/MS = 124 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,34 min (método de 2 min (pH alto)).

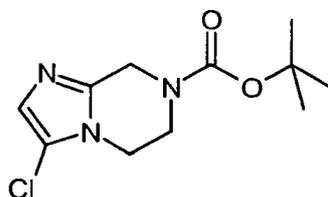
Compuesto intermedio 18. 5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I18)



25 Se disolvieron 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I17) (4,53 g, 36,8 mmol) y trietilamina (6,16 ml, 44,2 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (10,25 ml, 44,2 mmol). La disolución se agitó a t.a. durante 48 h y se concentró a vacío para dar un aceite bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 340 g, amoniaco en metanol 2 M:diclorometano (1:9)/diclorometano al 0-100%) para dar 3 fracciones. La fracción 2 se identificó por LC/MS como la que contenía el producto bruto. El residuo se 30 disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 6,77 g del producto.

LC/MS = 224 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,71 min (método de 2 min (pH alto)).

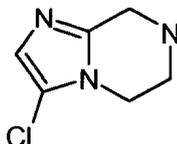
Compuesto intermedio 19. 3-Cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I19)



Se calentaron 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I18) (1,563 g, 7 mmol) y NCS (0,935 g, 7,00 mmol) a 80°C durante 2 h en tolueno (30 ml). Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 50 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar 1,55 g del producto.

5 LC/MS = 258/260 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,64 min (método de 2 min).

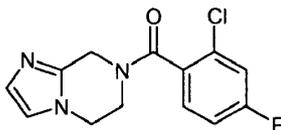
Compuesto intermedio 20. 3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (120)



10 Se agitaron 3-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I19) (1,55 g, 6,01 mmol) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,01 mmol) a t.a. en 1,4-dioxano (5 ml) durante 16 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se cargó en SCX (Varian 2 x 10 g) en metanol. Las columnas se lavaron con metanol y los productos básicos eluyeron con amoniaco/metanol 2 M. Las fracciones básicas se concentraron a vacío para dar 913 mg del producto que se usó en etapas posteriores sin más purificación.

LC/MS = 158/160 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,44 min (método de 2 min (pH alto)).

Compuesto intermedio 21. 7-[(2-Cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I21)



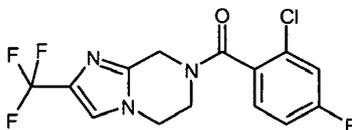
15 Se suspendió 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I17) (620 mg, 3,07 mmol) y dietilaminometil-poliestireno (3071 mg, 9,83 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml). Se añadió cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (622 mg, 3,22 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Sigma-Aldrich, Maybridge o Fluorochem) y la suspensión se agitó a 25°C durante 3 h. La resina se separó por filtración, se lavó con diclorometano (50 ml) y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 100 g, amoniaco en metanol 2 M:diclorometano (1:9)/diclorometano al 0-100%) para dar el producto. Este se purificó más por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 50 g, metanol:diclorometano (1:9)/diclorometano al 0-100%), para dar el producto. El aceite se purificó más por MDAP para dar el producto limpio como la sal de formiato. El sólido se cargó en un cartucho SCX (Varian, 5 g) y se lavó con metanol. El producto se eluyó con amoniaco en metanol 2 M y el filtrado se concentró para dar 330 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

20

25

LC/MS = 280/282 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,52 min (2 min).

Compuesto intermedio 22. 7-[(2-Cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I22)



30 Se disolvieron 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I4) (287 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (0,314 mL, 1,800 mmol) a 0°C en diclorometano (DCM) (15 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (290 mg, 1,500 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Sigma-Aldrich, Maybridge o Apollo) disuelto en DCM (5 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 4 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar un aceite bruto (759 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 25 g, amoniaco en metanol 2 M:diclorometano (1:9)/diclorometano al 0-100%) para dar el producto bruto. La concentración del residuo dio material que también se identificó como producto. Se combinaron las muestras para dar el producto bruto. Este se purificó por MDAP, las fracciones que contenían producto se concentraron y se cargaron directamente en un cartucho SCX (Varian, 10 g). La columna se lavó con metanol y el producto eluyó con amoniaco en metanol 2 M. Los disolventes se evaporaron a vacío para dar 318 mg del producto deseado.

35

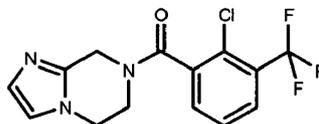
40

LC/MS = 348/350 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,94 min (método de 2 min)

Ejemplos

Los métodos generales (a)-(e), junto con los métodos sintéticos señalados en los Esquemas 1-5 anteriores, para la preparación de los compuestos de la presente invención, se ilustran adicionalmente en los siguientes ejemplos.

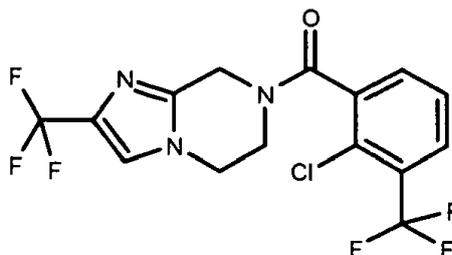
Ejemplo 1. 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E1)



5 Se suspendió 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,099 g, 0,804 mmol) en diclorometano (DCM) (8 ml). Se añadieron trietilamina (0,123 ml, 0,884 mmol) y cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo (0,195 g, 0,804 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en DMSO/MeOH 1:1 y se purificó por HPLC preparativa automática dirigida por masa. Las fracciones de producto se concentraron a vacío para dar una goma naranja. Esta se repartió entre DCM (10 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 ml) y se separó la capa orgánica. Esta se concentró a vacío para dar la 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,131 g, 0,397 mmol, 49,4% de rendimiento) en forma de una goma amarilla.

LC/MS [M+H]⁺ = 330, tiempo de retención = 1,02 min (método de 5 min).

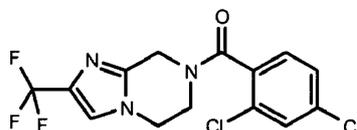
15 Ejemplo 2. 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E2)



20 Se disolvieron 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (1,06 g, 5,55 mmol, compuesto intermedio 4) y trietilamina (0,850 ml, 6,10 mmol) en diclorometano (DCM) (25 ml). Se añadió cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo (1,348 g, 5,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los disolventes se separaron a vacío y el sólido se repartió entre diclorometano (100 ml) y disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron para dar la 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (2,22 g, 5,58 mmol, 101% de rendimiento).

25 LC/MS [M+H]⁺ = 398, 400, tiempo de retención = 1,04 min (método de 2 min).

Ejemplo 3. 7-[(2,4-Diclorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E3)



30 Se suspendieron 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,096 g, 0,5 mmol, compuesto intermedio 4) y dietilaminometil-poliestireno (0,469 g, 1,500 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml). Se añadió cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (0,084 ml, 0,600 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La resina se filtró, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 25+S, eluyendo con gradiente de acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar la 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,178 g, 0,489 mmol, 98% de rendimiento).

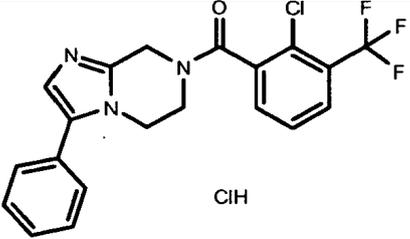
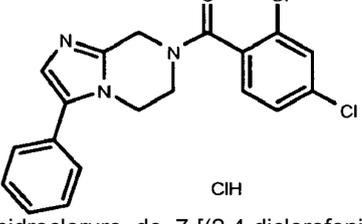
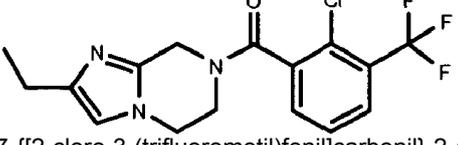
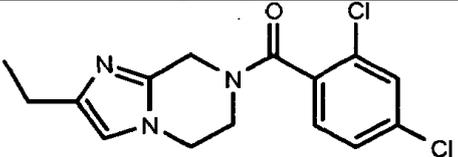
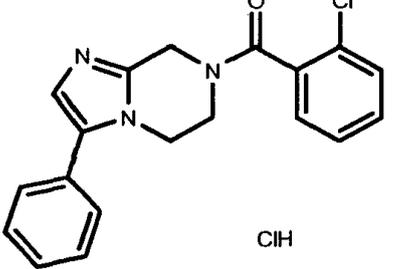
35 LC/MS [M+H]⁺ = 364, 366, 368, tiempo de retención = 2,30 min (método de 5 min).

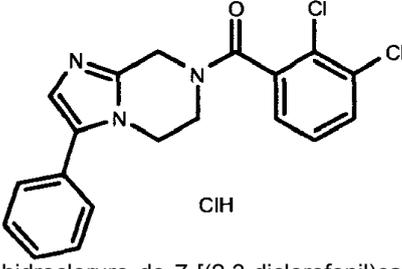
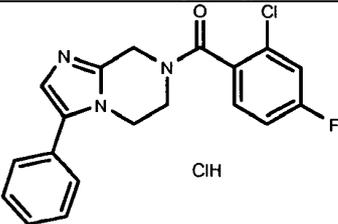
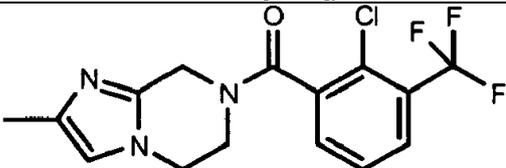
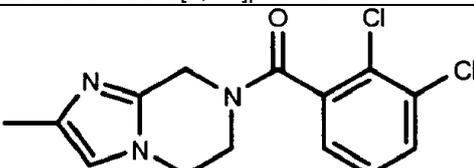
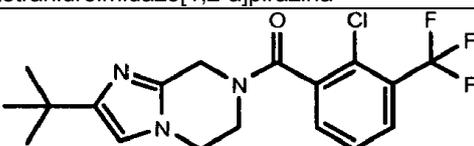
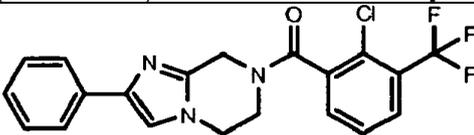
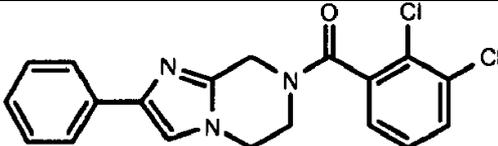
Ejemplos 4 a 16

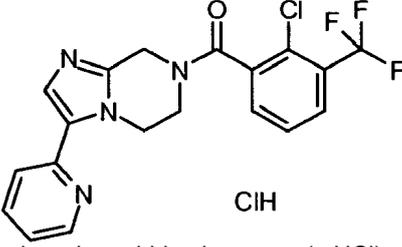
De una forma análoga a la descrita para el ejemplo 3 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (tabla 1) sustituyendo el 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina y el cloruro de 2-cloro-

5 3-(trifluorometil)benzoilo por el compuesto intermedio de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina sustituida (cuyas preparaciones se han descrito antes) y cloruro de benzoilo, usados respectivamente en el procedimiento anterior. Todos los cloruros de benzoilo usados están disponibles en fuentes comerciales o se pueden preparar usando rutas descritas previamente en la bibliografía química. Los compuestos se podían preparar como la base libre o aislar usando procedimientos convencionales (p. ej., véase el ejemplo 17) como sales de ácido, p. ej., sal de HCl.

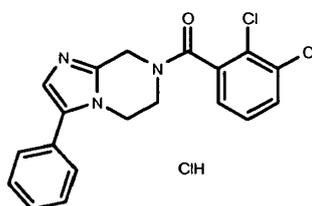
Tabla 1

Ejemplo nº	Compuesto intermedio	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E4	3	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	406, 408	1,76 (método de 5 min)
E5	3	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	371, 373	0,83 (método de 2 min)
E6	5	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	358, 360	1,34 (método de 5 min)
E7	5	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	324, 326, 328	1,24 (método de 5 min)
E8	3	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	356, 358	1,52 (método de 5 min)

Ejemplo n°	Compuesto intermedio	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E9	3	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	372, 374, 376	1,66 (método de 5 min)
E10	3	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	356, 358	1,52 (método de 5 min)
E11	6	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonyl]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	343,95	0,68 (método de 2 min)
E12	6	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	310, 312, 314	0,62 (método de 2 min)
E13	7	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonyl]-2-(1,1-dimetiletil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	386	1,53 (método de 5 min)
E14	8	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonyl]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	406	1,95 (método de 5 min)
E15	8	 <p>ClH</p> <p>hidrocloruro de 7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	372	1,79 (método de 5 min)

Ejemplo n°	Compuesto intermedio	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E16	9	 <p style="text-align: center;">ClH</p> <p>sal de hidroc্লoruro (n.HCl) de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	407, 409	0,81 (método de 2 min)

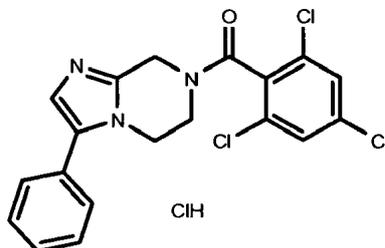
Ejemplo 9. Hidroc্লoruro de 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E9)



5 Una disolución de 4-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (0,250 g, 0,915 mmol, compuesto intermedio 10) en diclorometano seco (DCM) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después de este tiempo se añadieron sal de monohidroc্লoruro de 2-amino-1-feniletanona (0,136 g, 1,007 mmol) y DIPEA (0,176 ml, 1,007 mmol) a la disolución agitada. La disolución resultante se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la disolución se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en n-butanol (2,000 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo (tiempo incierto, ajuste de la reacción para llevar a cabo durante la noche, la placa de calentamiento se apagó por la mañana debido a un corte de luz). El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (aprox. 50 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color marrón. El aceite se cromatografió [SiO₂ eluyendo con (NH₃ en MeOH 2 M) en DCM al 0-5%]. El residuo se purificó más usando HPLC preparativa automática dirigida por masa (método de pH alto) para dar el producto como un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en DCM (aprox. 2 ml) y se trató con HCl en éter dietílico (1 M, 0,27 ml). El disolvente se separó a presión reducida para dar la 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,092 mg, 0,225 mmol, 24,59% de rendimiento).

LC/MS [M+H]⁺ = 371,96, 374,99, tiempo de retención = 0,83 min (método de 2 min).

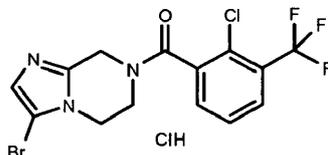
20 Ejemplo 17. Hidroc্লoruro de 3-fenil-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E17)



25 Se agitó el ácido 2,4,6-triclorobenzoico (0,169 g, 0,750 mmol), EDC (0,144 g, 0,750 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,115 g, 0,750 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) durante 15 min. Se añadieron 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (100 mg, 0,5 mmol, compuesto intermedio 3) y diisopropiletamina (0,175 ml, 1,000 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), agua (3x25 ml), salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta un aceite bruto. El aceite bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa automática dirigida por masa para dar un aceite. El producto purificado se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (500 ul). Los disolventes se separaron a vacío y el sólido se trituró con éter dietílico para dar el producto hidroc্লoruro de 3-fenil-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,018 g, 0,041 mmol, 8,12% de rendimiento)

LC/MS [M+H]⁺ = 406, 408, tiempo de retención = 1,78 min (método de 5 min).

Ejemplo 18. Hidrocloruro de 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E18)

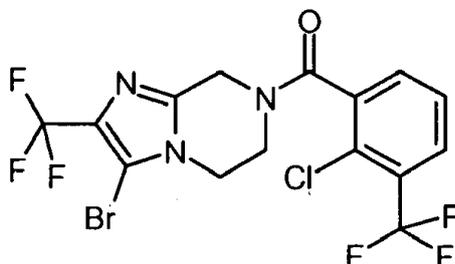


5 Se calentó 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (3,30 g, 10 mmol, ejemplo 1) y NBS (1,869 g, 10,50 mmol) a 110°C durante 2 h en tolueno (50 ml) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (10 ml). La mezcla se enfrió y concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se obtuvieron emulsiones muy malas que no se aclararon usando salmuera, filtración o saturación con sal. Las extracciones repetidas con acetato de etilo (x10) y tratamiento
10 de los extractos orgánicos con sulfato sódico anhidro separaron el agua. Los disolventes se concentraron a vacío, y el residuo se disolvió en cloroformo (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta un aceite. El aceite bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente de [NH₃/MeOH 2 M en DCM al 10%]/DCM al 0-100%) para dar el producto 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (3,1 g, 7,59 mmol, 76% de rendimiento), en
15 forma de una espuma beige.

Una muestra de 0,180 g de este material se purificó más por HPLC preparativa automática dirigida por masa y después se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (0,5 ml). Los disolventes se separaron a vacío y el sólido resultante se trituró en éter dietílico para dar el hidrocloruro de 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,095 g, 0,213 mmol, 2,135% de rendimiento).

20 LC/MS [M+H]⁺ = 408, 410, tiempo de retención = 2,05 min (método de 5 min).

Ejemplo 19. 3-Bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E19)

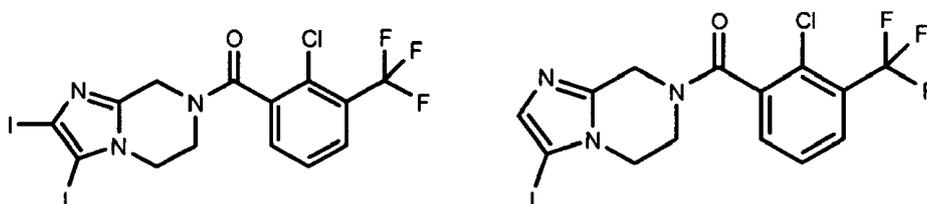


25 Se disolvió 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,181 g, 0,455 mmol, ejemplo 2) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y se trató con *N*-bromosuccinimida (NBS, 0,097 g, 0,546 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) que contenía sulfito sódico al 1% (p/p) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para dar el producto bruto (0,323 g). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa automática dirigida por masa para dar la 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,135 g, 0,283 mmol, 62,2% de rendimiento).

LC/MS [M+H]⁺ = 476, 478, 480, tiempo de retención = 2,90 min (método de 5 min).

Ejemplos 20 y 21. 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,3-diiodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina y 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E20 y E21)

35



5 Se agitaron 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,989 g, 3 mmol, ejemplo 1) y NIS (0,810 g, 3,60 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (8 ml). Se añadió NIS adicional (0,337 g, 1,500 mmol) y se continuó agitando durante 24 h adicionales. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) que contenía sulfito sódico al 1% (p/p). La fase orgánica se lavó con salmuera al 50% (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un vidrio que solidificó con hexano para dar un sólido amarillo, (1,61 g). Se intentó purificar por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 0-100%) pero esta produjo fracciones que no estaban limpias. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa automática dirigida por masa a lo largo de 12 inyecciones de 0,100 g cada una.

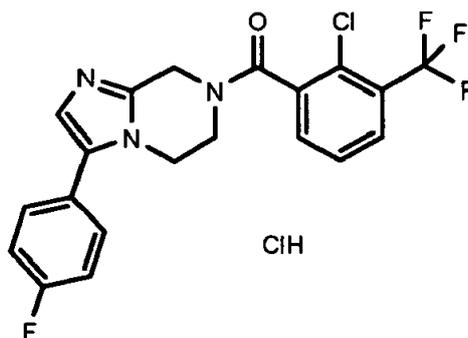
10 Ejemplo 20, 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,3-diyodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (80 mg, 0,138 mmol, 4,59% de rendimiento), se obtuvo de las inyecciones 1-3.

LC/MS [M+H]⁺ = 581, 583, tiempo de retención = 2,77 min (método de 5 min).

15 Ejemplo 21, 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (584 mg, 1,282 mmol, 42,7% de rendimiento), se obtuvo de las inyecciones 1-12 después de triturar el sólido obtenido inicialmente en isohexano, se filtró y después se secó.

LC/MS [M+H]⁺ = 56, 458, tiempo de retención = 1,93 min (método de 5 min).

Ejemplo 22. Hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E22)



20 Se calentaron 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,359 g, 0,879 mmol, la base libre del ejemplo 18), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,135 g, 0,966 mmol), carbonato sódico (0,466 g, 4,39 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,0617 g, 0,088 mmol) a 80°C durante 5 h en agua (10,00 ml) y 1,2-dimetoxietano (DME) (10 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó pasándola por un cartucho hidromatric (Varian, 10 g) y se concentró a vacío para dar un aceite bruto, (0,430 g). El aceite bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 25+M, eluyendo con un gradiente de [MeOH/DCM al 10% M]/DCM al 0-100% para dar el producto bruto (0,312 g), que se purificó más por HPLC preparativa automática dirigida por masa para dar la base libre del producto en forma de una espuma. La espuma se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml). Los disolventes se separaron a vacío y los sólidos se trituraron con éter dietílico para dar el producto 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,154 g, 0,335 mmol, 38,1% de rendimiento).

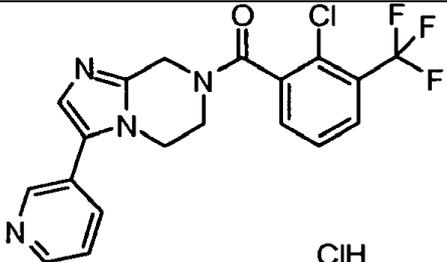
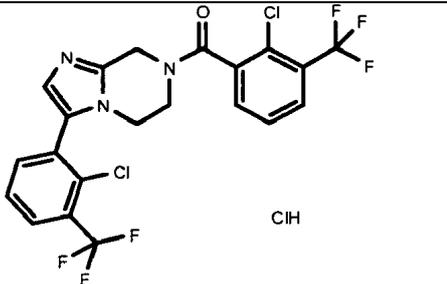
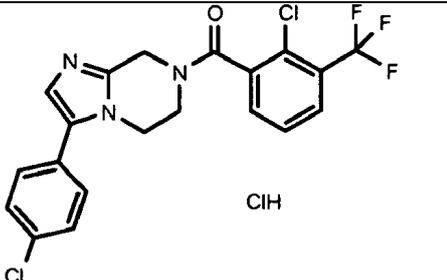
30 LC/MS [M+H]⁺ = 424, 426, tiempo de retención = 1,84 min (método de 5 min).

Ejemplos 23 a 25

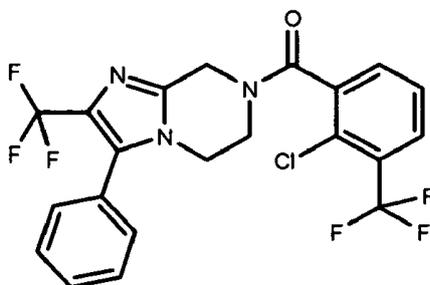
35 De una manera análoga a la descrita para el ejemplo 22 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (tabla 2) sustituyendo el ácido (4-cloro-fluorofenil)borónico usado en el procedimiento anterior por el ácido borónico adecuado. Los compuestos se podían preparar como la base libre o aislar usando procedimientos convencionales (p. ej., véase el ejemplo 17) como sales de ácido, p. ej., sal de HCl. Todos los ácidos borónicos usados están disponibles en fuentes comerciales o se pueden preparar usando rutas descritas previamente en la bibliografía química.

40 Tabla 2

Ejemplo n°	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
------------	----------------	--------------------	---------------------------

E23	 <p style="text-align: center;">ClH</p> <p>una sal de hidrocloreto (n.HCl) de la 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	407,409	1,45 (método de 5 min)
E24	 <p style="text-align: center;">ClH</p> <p>hidrocloreto de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	508, 510	2,35 (método de 5 min)
E25	 <p style="text-align: center;">ClH</p> <p>hidrocloreto de 3-(4-clorofenil)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina</p>	440, 442, 444	2,06 (método de 5 min)

Ejemplo 26. 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E26)

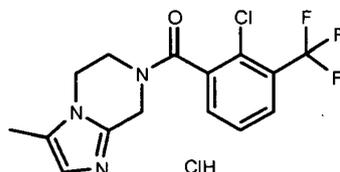


- 5 Se calentaron 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,100 g, 0,210 mmol, ejemplo 19), ácido feniilborónico (0,0384 g, 0,315 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,0147 g, 0,021 mmol) y 1,2-dimetoxietano (DME) (5 ml) a 100°C durante 4 h en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (DME) (5 ml)/agua (5,00 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron a través de un cartucho hidromatrix (Varian, 10 g). El filtrado se concentró hasta un aceite que se purificó por HPLC preparativa automática dirigida por masa para dar, después de trituración en iso-hexano, la 7-[[2-cloro-3-
- 10

(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,051 g, 0,108 mmol, 51,3% de rendimiento).

LC/MS [M+H]⁺ = 474, 476, tiempo de retención = 3,04 min (método de 5 min).

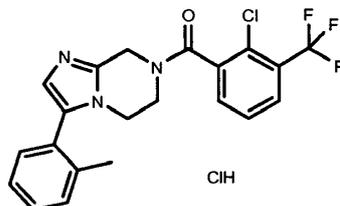
5 Ejemplo 27. Hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E27)



10 Se disolvió 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,204 g, 0,5 mmol), la base libre del ejemplo 18) en 1,4-dioxano (3 ml), y se añadieron trimetilboroxina (0,084 ml, 0,600 mmol), carbonato potásico (0,104 g, 0,750 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,058 g, 0,050 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta un aceite negro, (0,336 g). El aceite se purificó por MDAP para dar un vidrio, que se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (1 ml). Se separaron los disolventes a vacío y el sólido resultante se trituró en éter dietílico para dar el hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,050 g, 0,132 mmol, 26,3% de rendimiento).

15 LC/MS [M+H]⁺ = 344, 346, tiempo de retención = 1,24 min (método de 5 min).

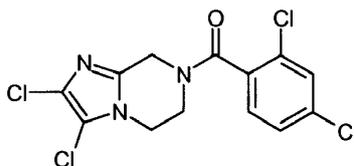
Ejemplo 28. Hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E28)



20 Se suspendieron 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,330 g, 1 mmol, ejemplo 1), 1-bromo-2-metilbenceno (0,132 ml, 1,100 mmol), acetato de paladio(II) (0,011 g, 0,050 mmol), trifenilfosfina (0,026 g, 0,100 mmol) y carbonato de cesio (0,342 g, 1,050 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se desgasificó 3 veces y se calentó a 90°C durante 16 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta un aceite bruto. El aceite bruto se purificó por HPLC preparativa automática dirigida por masa para dar la base libre que se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano. Los disolventes se separaron a vacío y el sólido se trituró con éter dietílico para dar la 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (0,027 g, 0,059 mmol, 5,92% de rendimiento).

30 LC/MS [M+H]⁺ = 420, 422, tiempo de retención = 1,85 min (método de 5 min).

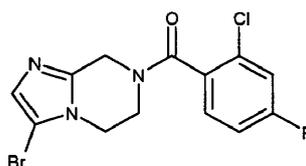
Ejemplo 29. 2,3-dicloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E29)



35 Se agitaron 3-cloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E44) (300 mg, 0,907 mmol) y NCS (133 mg, 0,998 mmol) a t.a. durante 16 h en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml). Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por MDAP para dar 218 mg del producto deseado.

LC/MS = 363/365/367 (M+H)⁺, tiempo de retención = 1,04 min (método de 2 min).

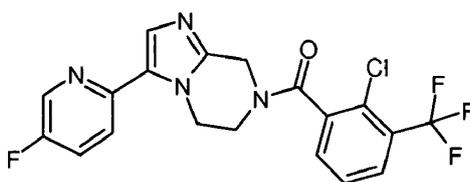
Ejemplo 30. 3-Bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E30)



5 Se disolvió 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I21) (300 mg, 1,073 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y se trató con NBS (200 mg, 1,126 mmol). La disolución se agitó a 25°C durante 16 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por MDAP (método de pH alto) para dar 210 mg del producto deseado.

LC/MS = 358/360/362 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,74 min (método de 2 min).

Ejemplo 31. 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E31)



10 La 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E31) se puede preparar usando cualquiera de las 2 siguientes rutas:

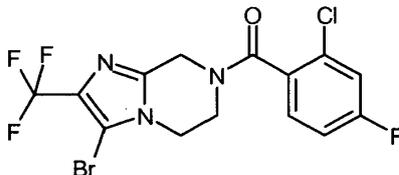
15 1) Una mezcla de 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E18) (62 mg, 0,140 mmol), 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (78 mg, 0,349 mmol), cloruro de cobre (I) (13,82 mg, 0,140 mmol), carbonato de cesio (136 mg, 0,419 mmol), acetato de paladio (II) (1,567 mg, 6,98 μmol), y DPPF (7,74 mg, 0,014 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (DMF) (1396 μl) se desgasificó burbujeando una corriente de argón a través de la mezcla (durante un total de 10 min), y después la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la disolución se diluyó con EtOAc (aprox. 30 ml) y se lavó con agua (2 x aprox. 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color marrón. El residuo se cromatografió [SiO₂, MeOH en DCM al 0-5%] para dar un sólido de color blanquecino del producto deseado, 12 mg.

LCMS [M+H]⁺ 424,92 a los 0,89 min (experimento de 2 min).

25 2) Una mezcla de 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E18) (120 mg, 0,294 mmol) y 5-fluoro-2-(trimetilestannanil)piridina (I16) (114 mg, 0,441 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (979 μl) se desgasificó con ultrasonidos con un flujo de argón durante 10 min antes de añadir tetrakis-paladio (50,9 mg, 0,044 mmol) y se expuso a microondas a 140°C durante 1 h y después se calentó durante una hora adicional. Se añadió tetrakis-paladio (50,9 mg, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante una hora adicional. El análisis por LCMS mostró que se había completado (no había masa del ion del bromuro de partida). Se aplicó a un SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ en MeOH 2 M. El material aislado estaba impuro y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 12 + M) con un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 5% y el material resultante (70 mg) se purificó más por MDAP para dar 15 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

30 LC/MS: (M+H)⁺ = 425, tiempo de retención = 0,81 min (experimento de 2 min).

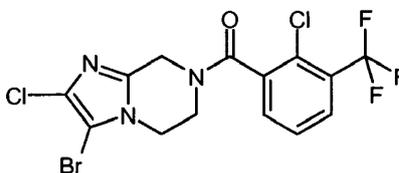
Ejemplo 32. 3-Bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E32)



5 Se disolvió 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I22)(181 mg, 0,455 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y se trató con NBS (97 mg, 0,546 mmol). La disolución se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) que contenía sulfito sódico al 1% (p/p) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por MDAP para dar 135 mg del producto deseado.

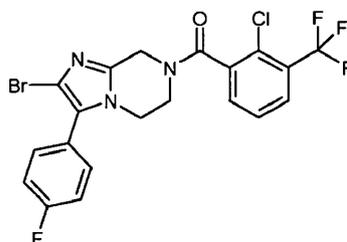
LC/MS = 476/478/480 (M+H)⁺, tiempo de retención = 2,90 min (5 min).

10 Ejemplo 33. 3-Bromo-2-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E33)



15 Se disolvió 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E18) (409 mg, 1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) y se añadió NCS (147 mg, 1,100 mmol). La disolución se agitó a t.a. durante 24 h. Se separaron los disolventes a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 25 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar el producto bruto. Este se purificó por MDAP para dar 215 mg del producto deseado. LC/MS = 442/444/446 (M+H)⁺, tiempo de retención = 1,06 min (método de 2 min).

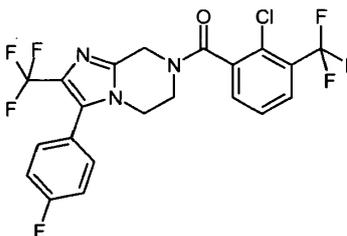
Ejemplo 34. 2-Bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E34)



20 Se disolvió 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E22) (424 mg, 1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) a la que se añadió NBS (196 mg, 1,100 mmol). La disolución se agitó a t.a. durante 24 h y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 25 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar el producto bruto. Este se purificó por MDAP para dar 230 mg del producto deseado, limpio.

25 LC/MS = 502/504/506 (M+H)⁺, tiempo de retención = 1,15 min (método de 2 min).

Ejemplo 35. 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E35)

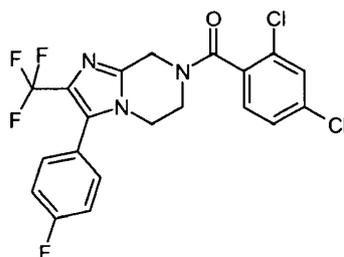


30 Se suspendieron 3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (114) (285 mg, 1 mmol) y dietilaminometil-poliestireno (1000 mg, 3,20 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) y se trató con cloruro de 2-cloro-

3-(trifluorometil)benzoilo (267 mg, 1,100 mmol). La suspensión se agitó a t.a. durante 24 h, tras lo cual la resina se filtró y se lavó con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 10 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar 428 mg del producto.

5 LC/MS = 492/494 (M+H)⁺, tiempo de retención = 1,18 min (método de 2 min).

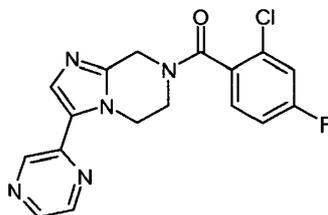
Ejemplo 36. 7-[(2,4-Diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E36)



10 Se suspendieron 3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I14) (285 mg, 1 mmol) y dietilaminometil-poliestireno (1,000 g, 3,20 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) y se trató con cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (0,154 ml, 1,100 mmol). La suspensión se agitó a t.a. durante 24 h, tras lo cual la resina se filtró y se lavó con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 10 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar 402 mg del producto. Este producto se purificó más por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 10 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar 303 mg del producto.

15 LC/MS = 456/458/460 (M+H)⁺, tiempo de retención = 1,17 min (método de 2 min).

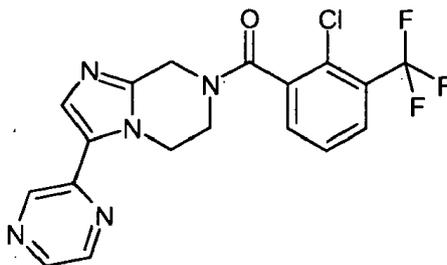
Ejemplo 37. 7-[(2-Cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E37)



20 Se suspendieron 3-bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E30) (108 mg, 0,301 mmol) y 2-(tributylestannil)pirazina (0,142 ml, 0,452 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Sigma-Aldrich, Fluorochem o Apollo) en 1,4-dioxano (1 ml), se desgasificó durante 5 min antes de añadir tetrakis-paladio (52,2 mg, 0,045 mmol) y se calentó en condiciones de microondas durante 120 min a 140°C hasta que no se observaron materiales de partida bromados por LCMS. Se evaporó el disolvente, se purificó el residuo en columna 12+M SP4, eluyendo con iso-Hex (3 VC) a 100% de EtOAc durante 20 VC. Después de DCM (3 VC) a NH₃/MeOH 2 M en DCM al 10% con 12 VC. Se evaporó el disolvente para dar una goma amarilla que se purificó más por MDAP, las fracciones deseadas se aislaron y se evaporaron para dar una espuma blanquecina del producto deseado, 43 mg.

25 LCMS [M+H] 357,86/ 359,85 a los 0,60 min (experimento de 2 min).

Ejemplo 38. 7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E38)

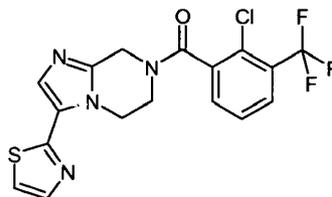


30 Se suspendieron 3-bromo-7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I15) (125 mg, 0,306 mmol) y 2-(tributylestannil)pirazina (0,145 ml, 0,459 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se desgasificó durante 5 min antes de añadir tetrakis-paladio (17,68 mg, 0,015 mmol) y se calentó en condiciones de microondas

durante 180 min a 140°C. Se separó el disolvente por evaporación, se purificó el residuo en una columna 12+M SP4, eluyendo de DCM (3 VC) a NH₃/MeOH 2 M en DCM al 10% con 12 VC. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para dar una goma amarilla, que después se purificó por MDAP. Las fracciones se combinaron y el disolvente se evaporó para dar 45 mg de una espuma amarilla del producto deseado.

5 LCMS: m/z 407,95/409,89 (M+H) a los 0,74 min (experimento de 2 min).

Ejemplo 39. 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E39)

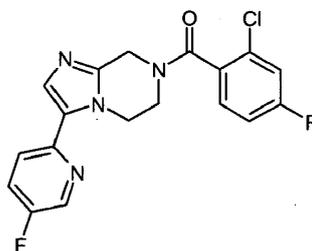


10 Se suspendieron 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-a]pirazina (I15) (209 mg, 0,512 mmol) y 2-(tributylestannanil)-1,3-tiazol (0,241 ml, 0,767 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Sigma-Aldrich, Apollo o Frontier Scientific) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se desgasificaron durante 5 min antes de añadir tetrakis-paladio (29,6 mg, 0,026 mmol) y calentar en condiciones de microondas durante 60 min a 140°C. Se separó el disolvente por evaporación para dar una goma negra, se purificó el residuo en una columna 12+M SP4, eluyendo desde DCM (3 VC) a NH₃/MeOH 2 M en DCM 10% con 12 VC. Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó para dar una goma amarilla, que después se purificó por MDAP. Se combinaron las fracciones

15 y se evaporó el disolvente para dar una goma incolora, se secó para dar una espuma blanquecina, se trituró con Et₂O, se disolvió el compuesto, se secó de nuevo para dar 111 mg de un sólido blanquecino del producto deseado.

LCMS: m/z 413,08 (M+H) a los 0,87 min (experimento de 2 min).

Ejemplo 40. 7-[[2-Cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E40)

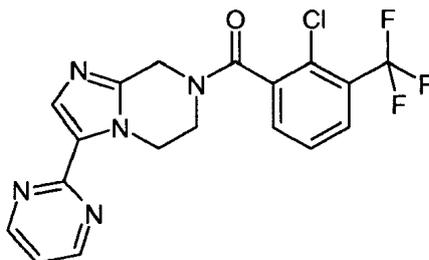


20 Una mezcla de 3-bromo-7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E30) (120 mg, 0,335 mmol) y 5-fluoro-2-(trimetilestannanil)piridina (I16) (130 mg, 0,502 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1115 µl) se desgasificó con ultrasonidos con un flujo de argón durante 10 min antes de añadir tetrakis-paladio (58,0 mg, 0,050 mmol) y se expuso a microondas a 140°C durante 2 h. Se añadió tetrakis-paladio (58,0 mg, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante una hora adicional. El producto bruto se aplicó a un SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ en MeOH 2 M. El material resultante después se purificó por MDAP para dar 17 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

25

LC/MS: (M+H)⁺ = 375, tiempo de retención = 0,69 min (experimento de 2 min).

Ejemplo 41. 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E41)

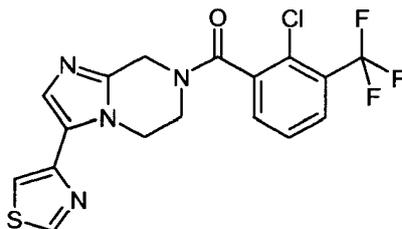


30 Se suspendieron 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (I15) (200 mg, 0,489 mmol) y 2-(tributylestannanil)pirimidina (271 mg, 0,734 mmol, disponible en el comercio p. ej. en Matrix Scientific, Anichem o Frontier Scientific) en 1,4-dioxano (2 ml), se desgasificó durante 5 min antes de añadir tetrakis-paladio (28,3 mg, 0,024 mmol) y calentar en condiciones de microondas durante 180 min a 140°C. Se añadió más 2-

(tributylestannanil)pirimidina (271 mg, 0,734 mmol) y tetrakis-paladio (28,3 mg, 0,024 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 150 min adicionales y después se sometió a tratamiento. Se evaporó el disolvente para dar el producto bruto como una goma marrón. Se purificó en una columna 25+ M eluyendo de DCM (3 VC) a NH₃/MeOH 2 M en DCM al 10% con 20 VC. Se recogieron las fracciones deseadas, y se evaporó el disolvente para dar una goma amarilla. Se requirió purificación adicional por MDAP. Se aislaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 11 mg de una goma incolora del producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

LCMS: m/z 408,15/410,15 (M+H) a los 0,78 min (experimento de 2 min).

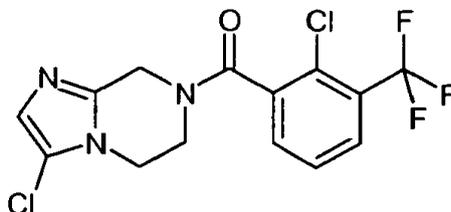
Ejemplo 42. 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E42)



Se suspendieron 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (115) (218 mg, 0,534 mmol) y 4-(tributylestannanil)-1,3-tiazol (299 mg, 0,800 mmol, disponible en el comercio en Apollo, Synthonix o Bepfarm) en 1,4-dioxano (2 ml), se desgasificó durante 5 min antes de añadir tetrakis-paladio (30,8 mg, 0,027 mmol) y calentar en condiciones de microondas durante 60 min a 140°C. El disolvente se separó por evaporación para dar una goma negra, el residuo se purificó en una columna 25+M SP4, eluyendo de DCM (3 VC) a NH₃/MeOH 2 M en DCM al 5% con 12 VC. Se recogieron las fracciones deseadas, y se evaporó el disolvente para dar una espuma amarilla pegajosa. Se purificó adicionalmente por MDAP, se combinaron las fracciones y se evaporó el disolvente para dar una espuma blanquecina, se secó durante la noche a 40°C para dar 138 mg del producto deseado.

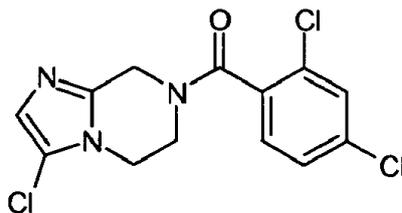
LCMS: m/z 413,05/415,05 (M+H) a los 0,74 min

Ejemplo 43. 3-Cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E43)



Se suspendieron 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (120) (450 mg, 2,86 mmol) y dietilaminometil-poliestireno (2855 mg, 9,14 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) y se trataron con cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo (763 mg, 3,14 mmol). La suspensión se agitó a t.a. durante 24 h, tras lo cual la resina se filtró y se lavó con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar 911 mg del material que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolera, 10 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar un producto bruto que se purificó más por MDAP para dar 373 mg del producto deseado. LC/MS = 364/366/368 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,82 min (método de 2 min).

Ejemplo 44. 3-Cloro-7-[[2,4-diclorofenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E44)

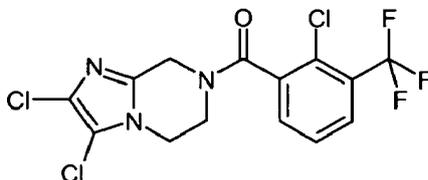


Se suspendieron 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (120) (450 mg, 2,86 mmol) y dietilaminometil-poliestireno (2855 mg, 9,14 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) y se trataron con cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (0,439 ml, 3,14 mmol). La suspensión se agitó a t.a. durante 24 h, tras lo cual la resina se filtró y se lavó con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto. El producto se purificó por

cromatografía ultrarrápida (Isolera, 10 g, acetato de etilo/iso-hexano al 0-100%) para dar el producto y después por MDAP (método de pH alto) para dar 350 mg del producto deseado limpio.

LC/MS = 330/332/334 (M+H)⁺, tiempo de retención = 0,77 min (método de 2 min)

Ejemplo 45. 2,3-Dicloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E45)



5

Se agitaron 3-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (E43) (300 mg, 0,824 mmol) y NCS (121 mg, 0,906 mmol) a t.a. durante 16 h en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2 ml). Los disolventes se concentraron a vacío y el residuo se purificó por MDAP para dar 145 mg del producto deseado.

LC/MS = 398/400/402 (M+H)⁺, tiempo de retención = 1,06 min (método de 2 min).

10 HPLC automática dirigida por masa

Cuando se aplique, la purificación por HPLC automática dirigida por masa se llevó a cabo usando el siguiente aparato y condiciones:

Instrumentos

- Módulo de gradiente binario Waters 2525

15 • Bomba de preparación Waters 515

- Módulo de control de la bomba Waters

Colector de Inyección Waters 2767

Conductor de Fluidos de la Columna Waters

Detector de serie de fotodiodos Waters 2996

20 Espectrómetro de masas Waters ZQ

Colector de fracciones Gilson 202

Gilson Aspec - colector de residuos

Programas informáticos

Waters Masslynx versión 4 SP2

25 Columna

Las columnas usadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 100 mm (escala grande). El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 5 µm.

Disolventes

A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1 %

30 B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

Disolvente de preparación = Metanol : agua 80:20

Disolvente de aclarado de agujas = metanol

Métodos

ES 2 439 042 T3

Se usan cinco métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Todos tienen un tiempo de ejecución de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado abundante de la columna de 3,5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

Escala grande/pequeña 1,0-1,5 = 5-30 % de B

5 Escala grande/pequeña 1,5-2,2 = 15-55 % de B

Escala grande/pequeña 2,2-2,9 = 30-85 % de B

Escala grande/pequeña 2,9-3,6 = 50-99 % de B

Escala grande/pequeña 3,6-5,0 = 80-99 % de B (en 6 minutos seguida de lavado abundante de 7,5 minutos y reequilibrado)

10 Caudal

Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min (escala pequeña) o 40 ml/min (escala grande)

Cromatografía líquida/Espectrometría de masas

El análisis de los ejemplos anteriores por cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (LC/MS) se llevó a cabo usando el aparato y las condiciones indicados en los métodos mostrados a continuación.

15 Cromatografía de líquidos - método de 5 min:

LC/MS de acceso abierto, HPLC analítica genérica con ácido fórmico

El análisis por HPLC se llevó a cabo en una columna Sunfire C18 (30 mm x 4,6 mm, d.i. 3,5 µm, diámetro de empaquetamiento) a 30°C.

Los disolventes usados fueron:

20 A = Disolución de ácido fórmico en agua al 0,1% v/v.

B = Disolución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1% v/v.

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	3	97	3
0,1	3	97	3
4,2	3	0	100
4,8	3	0	100
4,9	3	97	3
5,0	3	97	3

25 La detección por UV fue una señal media con una longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo de exploración alterna.

Cromatografía de líquidos - método de 2 min:

LC/MS de acceso abierto, UPLC analítica genérica con ácido fórmico

El análisis por UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm x 50 mm, d.i. 1,7 µm, diámetro de empaquetamiento) a 40°C.

30 Los disolventes empleados fueron:

A = Disolución de ácido fórmico en agua al 0,1% v/v.

B = Disolución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1% v/v.

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

La detección por UV fue una señal media con una longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo de exploración alterna.

Datos farmacológicos

Se puede ensayar en los compuestos o sales de la invención la actividad biológica in vitro en el receptor P2X7 de acuerdo con los siguientes estudios:

Ensayo de acumulación de etidio 1

Los estudios se realizaron usando un tampón de ensayo de NaCl con la siguiente composición: NaCl 140 mM, HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-1-etanosulfónico] 10 mM, N-metil-D-glucamina 5 mM, KCl 5,6 mM, D-glucosa 10 mM, CaCl₂ 0,5 mM (pH 7,4).

Células 293 de riñón embrionario humano (HEK), que expresaban establemente receptores P2X7 recombinantes, se cultivaron en placas de 96 pocillos previamente tratados con poli-D-lisina durante 18-24 h. (La clonación de receptor P2X7 humano es como se describe en el documento US 6.133.434, p. ej. véase el ejemplo 3 en el mismo). Las células se lavaron dos veces con 350 µl del tampón de ensayo, antes de añadir 50 µl del tampón de ensayo que contenía el compuesto agonista del receptor P2X7 putativo. (Se usa opcionalmente una pequeña cantidad de dimetilsulfóxido, para disolver inicialmente el compuesto, y está presente en esta muestra de compuesto de ensayo de 50 µl). Después, las células se incubaron a temperatura ambiente (19-21°C) durante 30 min antes de la adición de ATP y etidio (concentración de ensayo final 100 µM). La concentración de ATP se seleccionó cercana al CE₈₀ para el tipo de receptor y fue 1 mM para los estudios en el receptor P2X7 humano. Las incubaciones continuaron durante 8 ó 16 min y finalizaron con la adición de 25 µl de sacarosa 1,3 M que contenía 4 mM del reactivo negro 5 antagonista del receptor P2X7 (Aldrich). La acumulación celular de etidio se determinó midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 530 nm y longitud de onda de emisión de 620 nm) desde la parte inferior de la placa con un Canberra Packard Fluorocount (14 Station Road, Pangbourne, Reading, Berkshire RG8 7AN, Reino Unido) o un FlexStation II 384 de Molecular Molecular Devices (660-665 Eskdale Road, Wokingham, Berkshire RG41 5TS, Reino Unido). Los valores de pCl₅₀ de los antagonistas para bloquear las respuestas de ATP se determinaron usando técnicas de ajuste de curvas iterativas.

Ensayo de acumulación de etidio 2

Los estudios se realizaron usando un tampón de ensayo de NaCl con la siguiente composición: NaCl 140 mM (8,182 g/litro), ácido Hepes 10 mM (2,383 g/litro), KCl 5 mM (0,4175 g/litro), glucosa 10 mM (1,8 g/litro), CaCl₂ 1 mM (0,5 ml de disolución 1 M/litro) y N-metil-D-glucamina 5 mM (aproximadamente 4,5 ml de disolución 1 M para ajustar el pH a 7,4); una disolución de bromuro de etidio de la siguiente composición: 395 µl de disolución madre adquirida 10 mg/ml en 49,61 ml de tampón de NaCl; y una disolución de ATP de la siguiente composición: 1,56 ml de una disolución de ATP 32 mM (sal de Na preparada en agua) en 23,44 ml de disolución de bromuro de etidio.

Células 293 de riñón embrionario humano (HEK), que expresaban establemente receptores P2X7 recombinantes humanos, se cultivaron en placas de 96 pocillos previamente tratados con poli-D-lisina durante durante 24 h a 37°C. (La clonación de receptor P2X7 humano es como se describe en el documento US 6.133.434, p. ej. véase el ejemplo 3 en el mismo).

Las células se lavaron con tampón de ensayo (100 µl), antes de añadir 25 µl de tampón de ensayo y después 25 µl de tampón de ensayo que contenía el compuesto agonista del receptor P2X7. Las células después se incubaron a temperatura ambiente (19-21°C) durante 30 min antes de añadir disolución de ATP (50 µM). Las incubaciones continuaron durante 16 min y finalizaron con la adición de 25 µl de sacarosa 1,28 M que contenía 4 mM del reactivo negro 5 antagonista del receptor P2X7 (Aldrich). La acumulación celular de etidio se determinó midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 535 nm y longitud de onda de emisión de 620 nm) desde la parte inferior de la placa con un lector de placa EnVision de Wallac (PerkinElmer, Life and Analytical Sciences, Via Tiepolo, 24, - 20052 Monza, Italia). Los valores de pCl₅₀ de los antagonistas para bloquear las respuestas de ATP se determinaron usando técnicas de ajuste de curvas iterativas.

Ensayo Ca de Lectora de placa de imágenes fluorescentes (FLIPR)

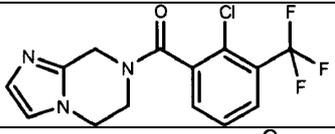
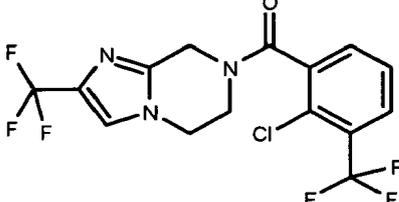
Los estudios se realizaron usando un tampón de ensayo de NaCl con la siguiente composición para P2X7 humano: NaCl 137 mM; HEPES 20 mM [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-1-etanosulfónico]; KCl 5,37 mM; NaHCO₃ 4,17 mM; CaCl₂ 1 mM; MgSO₄ 0,5 mM; y D-glucosa 1g/l (pH 7,4).

- 5 Células 293 de riñón embrionario humano (HEK), que expresaban establemente receptores P2X7 recombinantes humanos, se cultivaron en placas de 384 pocillos previamente tratados con poli-D-lisina durante 24 h a temperatura ambiente (durante un tiempo suficiente para cultivar una capa homogénea de células en la parte inferior de los pocillos). Alternativamente, se cultivaron células de osteosarcoma humano (U-20S) (disponibles en el comercio), transducidas con vector Baculovirus modificado (BacMam) para suministrar el gen que codifica el receptor P2X7 humano (es decir, que expresa transitoriamente receptores P2X7 recombinantes humanos), sustancialmente en las mismas condiciones que para las células HEK293 excepto que las placas no se trataron previamente con poli-D-lisina. (La clonación de receptor P2X7 humano es como se describe en el documento US 6.133.434, p. ej. véase el ejemplo 3 en el mismo). Las células se lavaron tres veces con 80 µl de tampón de ensayo, se cargaron durante 1 h a 37°C con Fluo4-AM 2 µM [éster de tetrakis(acetoximetilo) del ácido 4-(6-acetoximetoxi-2,7-difluoro-3-oxo-9-xantenil)-4'-metil-2,2'-(etilendioxi)dianilina-N,N',N'-tetraacético], un colorante fluorescente permeable a células, sensible a Ca²⁺ (Tef Labs. Inc., 9415 Capitol View Drive, Austin, TX 78747, EE.UU.), se volvieron a lavar tres veces (3 x 80 µl), y se dejaron con 30 µl de tampón antes de añadir 10 µl de tampón de ensayo que contenía el compuesto antagonista del receptor P2X7, añadiéndose el compuesto 4x la concentración de ensayo final elegida. La disolución del compuesto antagonista del receptor P2X7 se creó (i) disolviendo el compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) para crear una disolución madre en DMSO con 200x la concentración de ensayo final, y (ii) mezclando 1 µl de la disolución madre del compuesto en DMSO con 50 µl del tampón de ensayo para crear una disolución de aproximadamente 4x la concentración de ensayo final. Después las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir (en línea, mediante el instrumento FLIPR384 o FLIPR3 (Molecular Devices, 1311 Orleans Drive, Sunnyvale, CA 94089-1136, EE.UU.)) 10 µl del tampón de ensayo que contenía benzoilbenzoil-ATP (BzATP) tal como para crear una concentración de ensayo final de BzATP 60 µM (se añadió BzATP 5x esta concentración final). La concentración de BzATP se eligió cercana al CE₈₀ para el tipo de receptor.

Las incubaciones y lecturas continuaron durante 90 segundos, y el incremento de calcio intracelular se determinó midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 488 nm y longitud de onda de emisión de 516 nm) desde la parte inferior de la placa, con cámara con dispositivo de carga acoplada (CCD) FLIPR. Los valores de pCl₅₀ de los antagonistas para bloquear las respuestas de BzATP se determinaron usando técnicas de ajuste de curvas iterativas.

En el ensayo de Ca de FLIPR anterior (o una versión ligeramente modificada del mismo) para la actividad antagonista del receptor P2X7 humano, se encontró que los compuestos de los ejemplos 1-14, 17-27, 30, 33, y 34 tenían valores de pCl₅₀ de aproximadamente 4,8 o superior en el ensayo de Ca de FLIPR o una versión ligeramente modificada del mismo.

Los compuestos de los ejemplos 1-15, 17-28, y 30-34 se ensayaron en el ensayo de acumulación de etidio (o una versión ligeramente modificada del mismo) para la actividad antagonista del receptor P2X7, y se encontró que tenían valores de pCl₅₀ de aproximadamente 6,1 a aproximadamente 8,6 (a veces como una media de más de una medición) en el ensayo de acumulación de etidio o una versión ligeramente modificada del mismo. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla, en donde una entrada de # indica un valor de pCl₅₀ de 6,0 o mayor, una entrada de * indica un valor de pCl₅₀ de 6,3 o mayor, una entrada de ** indica un valor de pCl₅₀ de 7,0 o mayor y una entrada de *** indica un valor de pCl₅₀ de 8,0 o mayor.

Ej.	Estructura	Nombre	Ensayo 1	Ensayo 2
1		7-((2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	**
2		7-((2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	**

Ej.	Estructura	Nombre	Ensayo 1	Ensayo 2
3		7-[(2,4-Diclorofenil)carbonyl]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	#	
4		hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
5		hidrocloruro de 7-[(2,4-diclorofenil)carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
6		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
7		7-[(2,4-diclorofenil)carbonyl]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	#	
8		hidrocloruro de 7-[(2-clorofenil)carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
9		hidrocloruro de 7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
10		hidrocloruro de 7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
11		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	*	

Ej.	Estructura	Nombre	Ensayo 1	Ensayo 2
12		7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	*	
13		hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(1,1-dimetiletil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	#	
14		hidrocloruro de 7-[[2-chloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	*	
15		hidrocloruro de 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	#	
16		una sal de hidrocloruro (n.HCl) de 7-[[2-chloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
17		hidrocloruro de 3-fenil-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
18		hidrocloruro de 3-bromo-7-[[2-chloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
19		3-bromo-7-[[2-chloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	

Ej.	Estructura	Nombre	Ensayo 1	Ensayo 2
20		7-((2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)2,3-diyodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
21		7-((2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
22		hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
23		una sal de hidrocloruro (n.HCl) de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
24		hidrocloruro de 3-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	#	
25		hidrocloruro de 3-(4-clorofenil)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	*	
26		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	

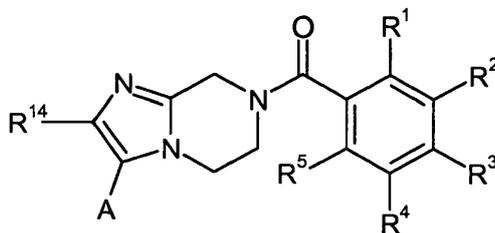
Ej.	Estructura	Nombre	Ensayo 1	Ensayo 2
27		hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	**
28		hidrocloruro de 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
29		2,3-dicloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
30		3-bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	*	
31		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
32		3-Bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
33		3-bromo-2-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
34		2-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	

Ej.	Estructura	Nombre	Ensayo 1	Ensayo 2
35		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
36		7-[[2,4-diclorofenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	*	
37		7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
38		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
39		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
40		7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	

Ej.	Estructura	Nombre	Ensayo 1	Ensayo 2
41		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
42		7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	
43		3-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	**	
44		3-cloro-7-[[2,4-diclorofenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	*	
45		2,3-dicloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	***	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde:

- 5 A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₄), fluoroalquilo C₁₋₂, halógeno, NR⁶R⁷, Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C₁₋₃, OH, metoxi o deuterio;

en donde Het es:

- 10 i) un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en el anillo, o
- ii) un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos en el anillo de 5 miembros es O o S;
- 15 iii) un anillo bicíclico heteroarómico de 9 ó 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en el anillo;

y en donde Het está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente alquilo C₁₋₃, flúor, cloro, OH incluyendo un tautómero del mismo, metoxi o deuterio;

y en donde:

- R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃;
- 20 R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃;
- R³ es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁₋₃;
- R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;
- R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- 25 o R⁶ y R⁷ se consideran juntos y son -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, o -(CH₂)_n¹- en donde n¹ es 3, 4, 5 ó 6; y
- R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, metilo, -CF₃ o metoxi;
- 30 en donde, cuando A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₄), fluoroalquilo C₁₋₂, halógeno o NR⁶R⁷, entonces R¹ es cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃, y al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno;
- y cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃, al menos uno de R¹, R² y R³ es distinto de hidrógeno, y R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno;
- 35 y en donde, cuando R⁵ es flúor, cloro o metilo, entonces R¹ es cloro, flúor, fluoroalquilo C₁ o metilo y R² es hidrógeno.

2. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde:

A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, halógeno, NR⁶R⁷, Het, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C₁₋₃ o metoxi;

en donde Het es:

- 5 i) un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en el anillo, o
- ii) un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en donde no más de uno de los heteroátomos en el anillo de 5 miembros es O o S;

y en donde Het está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente alquilo C₁₋₃, flúor, cloro, OH incluyendo un tautómero del mismo, o metoxi;

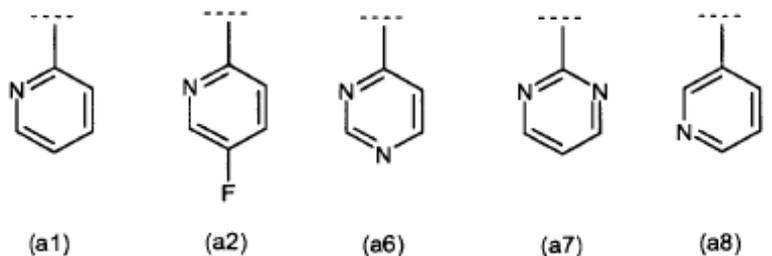
y en donde:

- 10 R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃;
R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃;
R³ es hidrógeno, flúor o cloro;
R⁴ es hidrógeno;
R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;
- 15 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
o R⁶ y R⁷ se consideran juntos y son -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, o -(CH₂)_n¹- en donde n¹ es 3, 4, 5 ó 6; y
R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, o fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, metilo, -CF₃ o metoxi;
- 20 en donde, cuando A es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, halógeno o NR⁶R⁷, entonces R¹ es cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃, y al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno;
y cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces R¹ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C₁, ciano o alquilo C₁₋₃, al menos uno de R², R³ es distinto de hidrógeno, y R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆ o halógeno;
- 25 y en donde, cuando R⁵ es flúor, cloro o metilo, entonces R¹ es cloro, flúor, fluoroalquilo C₁ o metilo y R² es hidrógeno.

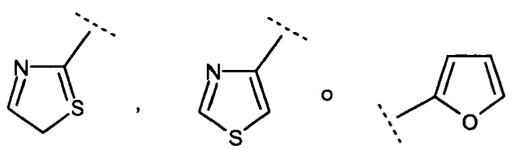
3. Un compuesto o sal según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde:

A es bromo, yodo, fenilo, 4-fluorofenilo o 4-difluorofenilo, o A es Het,

en donde Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 6 miembros de subfórmula (a1), (a2), (a6), (a7) o (a8):



- 30 o Het es un anillo monocíclico heteroarómico de 5 miembros que es



4. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ es cloro, flúor o metilo.

5. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R² es hidrógeno, flúor, cloro, -CF₃ o metilo.
6. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁵ es hidrógeno.
7. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:
- 5 R¹ es cloro, flúor o metilo;
R² es hidrógeno, flúor, cloro, -CF₃ o metilo;
R³ es hidrógeno, flúor o cloro; y
R⁵ es hidrógeno, flúor o cloro;
en donde al menos uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno; y
- 10 en donde, cuando R⁵ es flúor o cloro, entonces R² es hidrógeno y R³ es flúor o cloro.
8. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, fluoroalquilo C₁, o halógeno.
9. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, que es:
- 15 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
20 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
25 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(1,1-dimetiletíl)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
30 3-fenil-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,3-diiodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
35 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
3-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,

- 3-(4-clorofenil)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 5 3-bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-bromo-2-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 2-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina
 10 2,3-dicloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 15 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 3-cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina,
 20 3-cloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, o
 2,3-dicloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
 25 aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un vehículo o excipiente
 farmacéuticamente aceptable.
11. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un agente o agentes terapéuticos
 adicionales.
12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 30 9, para usar en terapia.
13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 9, para usar en el tratamiento o profilaxis del dolor, inflamación, o una enfermedad neurodegenerativa o epilepsia y/o
 convulsiones.
14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 35 9, para usar en el tratamiento o profilaxis del dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor visceral, artritis reumatoide u
 osteoartritis.
15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 9, para usar en el tratamiento o profilaxis de demencia degenerativa incluyendo enfermedad de Alzheimer,
 enfermedad de Parkinson incluyendo demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia vascular incluyendo
 40 demencia multiinfarto, demencia con cuerpos de Lewy, corea de Huntingdon o deterioro cognitivo leve (DCL)
 incluyendo DCL asociado con el envejecimiento tal como el deterioro de la memoria asociado con la edad.