

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 827**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2011 PCT/EP2011/053445**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11110545**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2011 E 11707172 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2545055**

54 Título: **Derivados de imidazo[1,2-A]pirazina y su uso para la prevención o tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicos, psiquiátricos y metabólicos**

30 Prioridad:

09.03.2010 EP 10155981

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

18.12.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ, MANUEL;
CONDE-CEIDE, SUSANA;
MACDONALD, GREGOR, JAMES;
PASTOR-FERNÁNDEZ, JOAQUIN;
VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA;
MARTÍN-MARTÍN, MARÍA, LUZ y
VANHOOF, GRETA, CONSTANTIA, PETER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 646 827 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 imidazo[1,2-A]pirazina y su uso para la prevención o tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicas, psiquiátricos y metabólicos

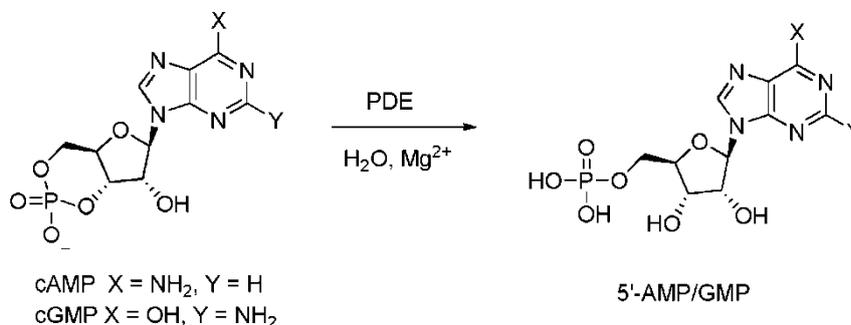
Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazo[1,2-a]pirazina que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y que son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos en los que está implicada la enzima PDE10. La invención se dirige también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procedimientos para preparar dichos compuestos y composiciones, al uso de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento o
- 10 prevención de trastornos y enfermedades neurológicas, psiquiátricas y metabólicas.

Antecedentes de la invención

- Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de enzimas codificada por 21 genes y subdividida en 11 familias distintas de acuerdo con las propiedades estructurales y funcionales. Estas enzimas inactivan metabólicamente segundos mensajeros intracelulares que aparecen ampliamente, adenosín monofosfato-3',5' cíclico (cAMP) y
- 15 guanosín monofosfato-3',5' cíclico (cGMP). Estos dos mensajeros regulan una amplia variedad de procesos biológicos, que incluyen la producción y acción de mediadores proinflamatorios, función de canales iónicos, contracción muscular, aprendizaje, diferenciación, apoptosis, lipogénesis, glucogenolisis y gluconeogénesis. Hacen esto por activación de la proteína quinasa A (PKA) y la proteína quinasa G (PKG), que a su vez fosforilan una amplia variedad de sustratos que incluyen factores de transcripción y canales iónicos que regulan innumerables respuestas fisiológicas. En las neuronas, esto incluye la activación de las quinasas dependientes de cAMP y cGMP y posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación neuronal y supervivencia. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la velocidad de biosíntesis por ciclasas y por la velocidad de degradación por PDE. Las PDE son hidrolasas que inactivan el cAMP y cGMP por hidrólisis catalítica de su enlace éster 3', formando el 5'-monofosfato inactivado (esquema A).
- 25

Esquema A



- Basándose en la especificidad del sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: i) PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, 7 y 8; ii) las enzimas selectivas de cGMP PDE5, 6 y 9; y iii) las PDE de sustrato doble, PDE1, 2 y 3, así como PDE10 y 11.
- 30

Además, las PDE son expresadas de forma diferente por todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Por lo tanto, diferentes isoformas de PDE pueden tener diferentes funciones fisiológicas. Los compuestos que inhiben las familias de PDE selectivamente o las isoformas, pueden tener actividad terapéutica particular, menos efectos secundarios, o ambos.

- El descubrimiento de la fosfodiesterasa 10A (PDE10A) se comunicó en 1999. De las 11 familias de PDE conocidas, la PDE10 tiene la distribución más restringida con expresión alta solo en el cerebro y testículos.
- 35

- En el cerebro, el ARNm de la PDE10A y la proteína son altamente expresados en una mayoría de neuronas espinosas medianas (MSN) del estriado. Esta distribución única de la PDE10A en el cerebro, junto con su caracterización farmacológica, indica un potencial uso de inhibidores de la PDE10A para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia.
- 40

En los ganglios basales, las MSN constituyen el sitio principal para la recepción e integración de entrada glutamatergica cortical y dopaminérgica mesencefálica, y forma rutas de salida clave que ayudan a discriminar y actuar sobre patrones motores y cognitivos relevantes e irrelevantes.

Las MSN son neuronas de proyecciones GABAérgicas uniformemente distribuidas entre dos rutas diferentes. Las

MSN estriatonigrales (en la ruta directa) expresan el receptor de dopamina D₁ y los neuropéptidos dinorfina y sustancia P; las MSN estriatopalidales (en la ruta indirecta) expresan los receptores de dopamina D₂ y el neuropéptido encefalina. Los receptores de dopamina D₁ están acoplados positivamente con la producción de cAMP, mientras que los receptores de dopamina D₂ están acoplados negativamente con la producción de cAMP. Estas rutas afectan a la concentración de dopamina extracelular y modulan las respuestas motora y conductual.

Inhibidores de PDE10 y esquizofrenia

Debido a la localización predominante de la PDE10 en las MSN, la mayor parte de la investigación sobre los inhibidores de PDE10 se ha centrado en modelos preclínicos de psicosis.

Basándose en los estudios realizados en ratones con inactivación génica, los efectos de la inhibición de la PDE10 en la expresión de genes estriatales se ha comparado con el efecto inducido por un agonista de D₁ y un antagonista de D₂.

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta a aproximadamente 1% de la población. Los síntomas clínicos son evidentes relativamente pronto en la vida, apareciendo en general durante la adolescencia o edad adulta temprana. Los síntomas de la esquizofrenia en general se dividen en los descritos como positivos, que incluyen alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados y los denominados negativos, que incluyen retiro social, afección disminuida, pobreza en el habla e incapacidad para experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos padecen deficiencias cognitivas, tales como atención y memoria deterioradas. La etiología de la enfermedad todavía es desconocida, pero se ha plantado la hipótesis de que subyacen acciones aberrantes de neurotransmisores en los síntomas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es la considerada con mayor frecuencia, que propone que la hiperactividad de la transmisión de dopamina es responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos.

La eficacia de los antipsicóticos actualmente comercializados se correlaciona con su capacidad para bloquear los receptores de dopamina D₂. La administración aguda y crónica de antipsicóticos tales como el haloperidol tiene efectos característicos en la expresión de genes estriatales. La inhibición de la PDE10A también se ha observado que produce alteraciones en la expresión de genes estriatales similares a las ejercidas por el haloperidol.

Antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona y paliperidona presentan un perfil más beneficioso de efectos secundarios extrapiramidales (EPS) y discinesia tardía asociada con el bloqueo del receptor D₂ agudo y a largo plazo. Sin embargo, todavía es necesario desarrollar nuevos antipsicóticos con un perfil terapéutico prolongado y menos efectos secundarios, p. ej., usando planteamientos más allá del bloqueo del receptor de dopamina D₂.

Los inhibidores de PDE10 pueden tener un perfil farmacológico similar al de los antipsicóticos atípicos, pero carecen de efectos secundarios no relacionados con el objetivo, que a menudo se observan con antipsicóticos actualmente disponibles. Aunque los efectos secundarios de tipo EPS se observan con dosis relativamente bajas, son relativamente suaves.

Puesto que los inhibidores de PDE10 se pueden usar para aumentar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, las neuronas que comprenden los ganglios basales, los inhibidores de PDE10 pueden ser útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y además, una variedad de afecciones como se describen en la presente memoria, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, adicción y depresión. Los inhibidores de PDE10 pueden ser útiles también en otras afecciones tales como la obesidad, diabetes no dependiente de insulina, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y dolor.

La eficacia de la inhibición de la PDE10A en modelos de cognición y contra síntomas negativos de la esquizofrenia, también lo han sugerido estudios in vivo recientes en los que este mecanismo se ha asociado con una mayor socialidad en el acercamiento social/evitación social, efecto invertido del tratamiento crónico con MK-801 en un ensayo de nado forzado, potenciación del reconocimiento de olor social en ratones y mejor reconocimiento de objetos nuevos en ratas.

Técnica anterior

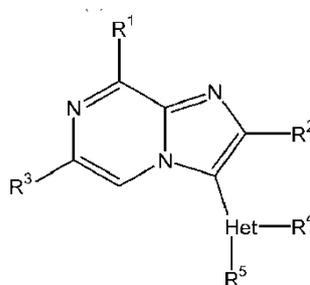
El documento WO 2009/146358 describe derivados sustituidos de 2-fenil y 2-piridinil-imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxamida como compuestos moduladores de sirtuína.

En *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 486-490 se describe [8-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il][4-(piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]metanona; [8-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il](3-fenilpiperidin-1-il)metanona; [8-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il] [4-(6-metilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]metanona; 8-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-fenilpropil)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida como antagonistas de mGluR1 (K_i entre 407-1204 nM).

Descripción de la invención

Los autores de la invención ahora han encontrado nuevos compuestos que son inhibidores de la PDE10. Como ya se ha indicado antes, los compuestos que tienen este tipo de acción es probable que sean útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos, psiquiátricos (y metabólicos). En particular, es probable que los presentes compuestos sean útiles en el tratamiento antipsicótico, proporcionen un perfil terapéutico prolongado, daños por EPS bajos y menos efectos fuera del objetivo que los observados con los antipsicóticos actuales. Los presentes compuestos son compuestos potentes, centralmente activos, que presentan eficacia en modelos de estimulación de comportamiento preclínico, en los que antipsicóticos clínicos útiles conocidos presentan respuestas positivas similares, tales como en la inversión de estereotipias inducidas por apomorfina e hiperlocomoción inducida por fenciclidina (PCP) en roedores. Además, compuestos representativos invierten los efectos de hipolocomoción ejercidos por SCH23390, un antagonista del receptor D1, y los efectos conductuales ejercidos por la reducción drástica de monoaminas en roedores, tal como la sedación observada después de administración de reserpina y la sedación y catalepsia inducidas por Ro-4-1248. Por lo tanto, los presentes compuestos pueden actuar como agentes moduladores de dopamina, inhibiendo estados de hiperactividad dopaminérgica (D₂) e invirtiendo estados de hipoactividad dopaminérgica (D₁).

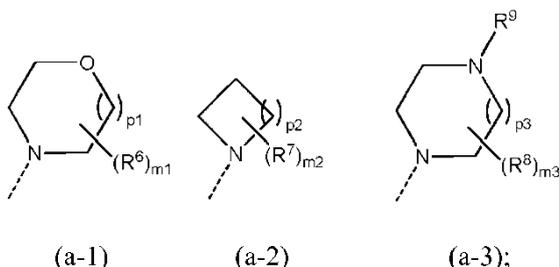
La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad inhibidora de PDE10, teniendo dichos compuestos la fórmula (I)



(I)

y las formas estereoisómeras de la misma, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1), (a-2) y (a-3);



en donde

cada R⁶, R⁷, y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro; alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada m₁, m₂ y m₃ se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p₂ se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

cada p₁ y p₃ se selecciona independientemente de 1 y 2;

o R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y alquiloxi C₁₋₄; y tetrahidropiridinilo no sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxi C₁₋₄; y ciano;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2

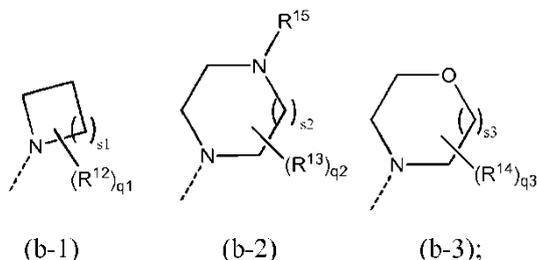
o 3 átomos de flúor;

Het es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; piridazinilo; pirazinilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; imidazolilo; pirazolilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxadiazolilo y triazolilo;

- 5 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-8} ; (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-4} ; (alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4})oxi; (alquil C_{1-4})-carbonilo; (alquil C_{1-4})-carbonil-alquilo C_{1-4} ; (cicloalquil C_{3-8})-carbonilo; (cicloalquil C_{3-8})-carbonil-alquilo C_{1-4} ; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquilo C_{1-4} ; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquilo C_{1-4} ; tetrahidrofurano no sustituido; tetrahidrofuranimetilo; tetrahidropirano no sustituido; tetrahidropiranimetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR¹⁰R¹¹)alquilo C_{1-4} ; y NR¹⁰R¹¹;

- 15 R^5 es hidrógeno o fluoro;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} , o considerados junto con el átomo de nitrógeno del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3)



en donde cada R^{12} , R^{13} y R^{14} independientemente es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

- 20 R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada q_1 , q_2 y q_3 se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

s_1 se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

cada s_2 y s_3 se selecciona independientemente de 1 y 2;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar como un medicamento, y a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento o en la prevención de trastornos o enfermedades neurológicas, psiquiátricas o metabólicas.

- 30 Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un agente farmacéutico adicional para usar en el tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicas, psiquiátricas o metabólicas.

- 35 Además, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, caracterizada porque el vehículo farmacéuticamente aceptable está íntimamente mezclado con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades neurológicas, psiquiátricas o metabólicas.

Descripción detallada de la invención

- 40 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service (CAS) usando el programa Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name product version 10.01; Build 15494, 1 Dec 2006). En el caso de formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera representada de la estructura. Sin embargo, debe estar claro que la otra

forma tautómera no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

El término “halógeno” o “halogeno-” como se usa en la presente memoria o como parte de otro grupo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor o cloro.

5 El término “alquilo C₁₋₄” o “alquilo C₁₋₆” como se usa en la presente memoria o como parte de otro grupo, salvo que se indique otra cosa, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene salvo que se indique otra cosa, de 1 a 4 o de 1 a 6 átomos de carbono, que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, 1-pentilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilpropilo y 3-metilbutilo.

10 El término “cicloalquilo C₃₋₈” como se usa en la presente memoria o como parte de otro grupo, salvo que se indique otra cosa, es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término sujeto, como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o ser humano), más preferiblemente a un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

15 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye aliviar o invertir los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

20 Como se usa en la presente memoria, el término “composición” se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 Como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” se pretende que se refiera a todos los procesos, en donde puede haber una ralentización, interrupción o detención de la evolución de la enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

30 Salvo que se exponga otra cosa, los sustituyentes heterocíclicos en R¹, Het y R⁴, tales como por ejemplo, piridinilo, tetrahidropirranilo, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) por cualquier átomo de carbono disponible. Por lo tanto, por ejemplo, cuando Het es piridinilo, puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-il o piridin-4-ilo, salvo que se especifique otra cosa. Cuando Het es piridina y R⁴ es diferente de hidrógeno, entonces R⁴ está situado en Het preferiblemente en posición meta o para con respecto a la posición de unión del Het al núcleo de imidazo[1,2-a]pirazina.

35 Los sustituyentes cubiertos por el término Het se pueden unir al resto de la molécula de fórmula (I) por cualquier carbono o heteroátomo del anillo disponible según sea adecuado, si no se especifica otra cosa. Het como se usa en la presente memoria, preferiblemente es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros preferiblemente unido al sistema de anillo de imidazo[1,2-a]pirazina por un átomo de carbono disponible.

La invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, sea como estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

40 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereoisómeros (o diastereómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Sin un compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o la Z. Si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, isómeros E, Z, cis, trans y mezclas de los mismos, del compuesto. La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog.

45 La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan el plano de luz polarizada.

50 Cuando se indica una forma estereoisómera específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir, asociada con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, incluso más preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R) esto significa que el compuesto carece sustancialmente del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto carece sustancialmente del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis esto significa que el compuesto carece sustancialmente del isómero trans.

55

Donde quiera que se use en lo que antecede o en lo sucesivo, la expresión “compuesto de fórmula (I)” se entiende que incluye también las sales de adición, los solvatos y las formas estereoquímicas isoméricas de los mismos.

Las expresiones “formas estereoisómeras” o “formas estereoquímicas isoméricas” como se usa en lo que antecede o en lo sucesivo se usan de forma intercambiable.

5 Ahora se expondrán las características preferidas de los compuestos de esta invención.

La presente invención se refiere en particular a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una forma estereoquímica isomérica del mismo, en donde

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1); un radical de fórmula (a-2); un radical de fórmula (a-3); piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o alquiloxi C_{1-4} ; y tetrahidropirranilo no sustituido;

en donde

cada R^6 , R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} ; y alquiloxi C_{1-4} ;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

cada m_1 , m_2 y m_3 se selecciona de 0, 1 y 2;

15 p_2 se selecciona de 2 y 3;

cada p_1 y p_3 es 1;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; prop-2-ilo; trifluorometilo; ciano; metoxi y ciclopropilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; trifluorometilo; 3,3,3-trifluoropropilo; y ciclopropilo; y

20 Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; 1H-pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; 1H-imidazolilo; y 1H-pirazolilo;

25 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-8} ; (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (cicloalquil C_{3-8})alquiloxi C_{1-4} ; (alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4})oxi; (alquilo C_{1-4})-carbonil-alquilo C_{1-4} ; (cicloalquil C_{3-8})carbonil-alquilo C_{1-4} ; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o alquiloxi C_{1-4} ; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o alquiloxi C_{1-4} ; no tetrahidrofuranilo sustituido; tetrahidrofuranilmetilo; tetrahidropirranilo no sustituido; tetrahidropirranilmetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR¹⁰R¹¹)-alquilo C_{1-4} ; y NR¹⁰R¹¹;

30 en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} , o considerados junto con el átomo de nitrógeno del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3); en donde

cada R^{12} , R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} ;

R^{15} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

cada q_1 , q_2 y q_3 se selecciona de 0, 1 y 2;

35 s_1 se selecciona de 2 y 3;

cada s_2 y s_3 es 1;

y R^5 es como se ha definido previamente;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización más preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una forma estereoquímica isomérica del mismo, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1); un radical de fórmula (a-2); piridin-3-ilo no sustituido; y piridin-4-ilo no sustituido;

en donde cada m_1 , m_2 y m_3 es 0; p_2 se selecciona de 2 y 3; y cada uno de p_1 y p_3 es 1;

45 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; fluoroetilo; fluoropropilo; difluoroetilo; trifluorometilo; trifluoroetilo; (difluorociclopropil)metilo; hidroxialquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-8} ; (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-4} ;

- alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄; trifluorometilo; trifluoroetilo; (cicloalquilC₃₋₈)alquiloxiC₁₋₄; (alquiloxiC₁₋₄-alquilC₁₋₄)oxi; (alquilC₁₋₄)carbonil-alquiloC₁₋₄; (cicloalquilC₃₋₈)carbonil-alquiloC₁₋₄; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con halógeno; tetrahydrofuranilo no sustituido; tetrahydropiranilo no sustituido; tetrahydrofuranilmetilo; tetrahydropiranilmetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR¹⁰R¹¹)-alquiloC₁₋₄; y NR¹⁰R¹¹;
- 5 en donde R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o considerados junto con el nitrógeno pueden ser un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3), en donde
- R¹² es alquiloxi C₁₋₄;
- s₁ es 2;
- 10 q₁ se selecciona de 0 y 1;
- cada q₂ y q₃ es 0;
- cada s₂ y s₃ es 1; y
- R¹⁵ es hidrógeno;
- y R², R³, Het y R⁵ son como se han definido previamente;
- 15 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una forma estereoisómera del mismo, en donde
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en morfolin-4-ilo no sustituido; piridin-3-ilo no sustituido; piridin-4-ilo no sustituido y pirrolidin-1-ilo no sustituido;
- 20 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; prop-2-ilo; trifluorometilo; ciano; metoxi y ciclopropilo;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; trifluorometilo; 3,3,3-trifluoropropilo; y ciclopropilo; y
- Het se selecciona del grupo que consiste en piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; 1H-pirrol-3-ilo; 1,3-oxazol-4-ilo; 1,3-tiazol-5-ilo; 1H-imidazol-5-ilo; y 1H-pirazol-5-ilo;
- 25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; prop-2-ilo; 2-metilpropilo; 2-fluoroetilo; 3-fluoropropilo; 2,2-difluoroetilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2,2-difluorociclopropilmetilo; 2-hidroxietilo; ciclopropilo; ciclopropilmetilo; metilo; 1-metiletiloxi; etiloximetilo; 2-metiloxietilo; 2-etiloxietilo; 3-metiloxipropilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-2-metilpropilo; 2-(1-metiletoxi)etilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxipropilo; 1-metoxiprop-2-ilo; 1-metoxibut-2-ilo; 2-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxibutilo; 2,2,2-trifluoroetilo; ciclopropilmetiloxi; (2-metiloxietil)oxi; 2-metoxi-2-metilpropiloxi; 2-oxopropilo; 3-oxobutilo; 2-ciclopropil-2-oxoetilo; 4-fluorofenilo; 2-clorobencilo; 4-clorobencilo; tetrahydrofuran-3-ilo; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; tetrahydrofuran-2-ilmetilo; tetrahydro-2H-piran-2-ilmetilo; tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo; piridin-2-ilmetilo; piridin-3-ilmetilo; piridin-4-ilmetilo; quinolin-2-ilmetilo; (1-metiletil)amino; pirrolidin-1-ilo; piperazin-1-ilo; morfolin-4-ilo; 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo; 2-pirrolidin-1-iletilo; y 2-morfolin-4-iletilo;
- 30 R⁵ es hidrógeno o fluoro;
- o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una forma estereoisómera del mismo, en donde
- R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo no sustituido o piridin-4-ilo no sustituido;
- 40 R² es metilo;
- R³ es hidrógeno;
- Het se selecciona del grupo que consiste en piridin-3-ilo; pirimidin-5-ilo; 1H-pirrol-3-ilo; 1,3-tiazol-5-ilo; y 1H-pirazol-4-ilo;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en 2-metilpropilo; ciclopropilo; etiloximetilo; 2-metiloxietilo; 1-metoxi-1-metiletilo; (2-metiloxietil)oxi; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; y piperazin-1-ilo;
- 45 R⁵ es hidrógeno;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una forma estereoquímica isomérica del mismo, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en 4-morfolinilo y piridin-4-ilo no sustituido;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; y alquiloxi C₁₋₄;

R³ es hidrógeno;

Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirimidinilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; (cicloalquilC₃₋₈)alquiloxiC₁₋₄; (alquiloxiC₁₋₄-alquilC₁₋₄)oxi; tetrahidropirranilo no sustituido; 4-morfolinilo; y 1-piperazinilo;

10 R⁵ es hidrógeno;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una forma estereoquímica isomérica del mismo, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en morfolin-4-ilo; y piridin-4-ilo no sustituido;

15 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; y ciano;

R³ es hidrógeno;

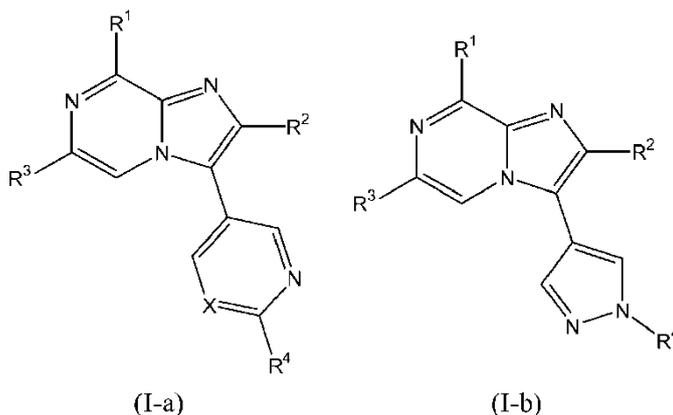
Het se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; y pirazolilo;

20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (difluorociclopropil)metilo; alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; (alquilC₁₋₄)carbonil-alquiloC₁₋₄; tetrahidrofuranilo no sustituido; tetrahidrofuranilmetilo; tetrahidropirranilmetilo; y piridinilmetilo;

R⁵ es hidrógeno;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I), que tiene la fórmula (I-a) o (I-b)



25

en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido previamente y X es CR⁵ o N.

En una realización particular adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I-a), en donde

R¹ se selecciona de 4-morfolinilo y piridin-4-ilo no sustituido;

30 R² se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; trifluorometilo; metoxi y ciclopropilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; (cicloalquilC₃₋

δ)alquiloxiC₁₋₄; (alquiloxiC₁₋₄-alquilC₁₋₄)oxi; tetrahidropiraniilo no sustituido; y 4-morfolinilo;

X es CR⁵ o N;

R⁵ es hidrógeno;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En una realización particular adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I-b), en donde
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en morfolin-4-ilo; y piridin-4-ilo no sustituido;
- R² se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; ciano; y ciclopropilo;
- R³ es hidrógeno;
- 10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (difluorociclopropil)metilo; alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; (alquilC₁₋₄)carbonil-alquiloC₁₋₄; tetrahidrofuranilo no sustituido; tetrahidrofuranilmetilo; tetrahidropiranilmetilo; y piridinilmetilo;
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo y piridin-4-ilo.
- 15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R¹ es morfolin-4-ilo.
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxi C₁₋₄; y ciano.
- 20 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R² es alquilo C₁₋₄.
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R² es alquilo C₁₋₄ y R³ es hidrógeno.
- 25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R² es metilo y R³ es hidrógeno.
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; y pirazolilo;
- 30 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; oxazolilo; y tiazolilo.
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; y tiazolilo.
- 35 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het se selecciona del grupo que consiste en piridin-3-ilo; pirimidin-5-ilo; y 1,3-tiazol-5-ilo.
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het se selecciona del grupo que consiste en piridin-3-ilo; y pirimidin-5-ilo.
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het es piridin-3-ilo.
- 40 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het es 1,3-tiazol-5-ilo.
- En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; (alquiloxiC₁₋₄-alquilC₁₋₄)oxi; tetrahidropiraniilo no sustituido; 4-morfolinilo; y piperazin-1-ilo.
- 45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en 2-metilpropilo; ciclopropilo; etiloximetilo; 2-metiloxietilo; 1-metoxi-1-metiletilo; (2-metiloxietil)oxi; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; y piperazin-1-ilo.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; (alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₄)oxi; tetrahidropirano no sustituido; y morfolin-4-ilo.

5 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en 2-metilpropilo; ciclopropilo; etiloximetilo; 2-metiloxietilo; 1-metoxi-1-metiletilo; (2-metiloxietil)oxi; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; y morfolin-4-ilo.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en 2-metiloxietilo; y tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

10 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; y alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en 2-metilpropilo; y 2-metiloxietilo.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁵ es hidrógeno.

15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I-a) en donde X es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I-a) en donde X es N.

Todas las posibles combinaciones de las realizaciones de interés indicadas antes se considera que están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

20 Los compuestos particularmente preferidos se pueden seleccionar del grupo de:

3-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-metil-3-(2-metil-4-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

25 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-[(1S)-2-metoxi-1-metiletil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(3-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-(1H-pirrol-3-il)-imidazo[1,2-a]pirazina;

30 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol-3-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

35 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(4-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-[(2S)-2-metoxipropil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(1-pirrolidinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonitrilo;

40 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-[4-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-1-il]metil]-quinoline;

- 3-[1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-[(2S)-2-metoxipropil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 5 3-[1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(tetraidro-3-furanil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 10 3-[1-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 1-[4-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-1-il]-2-propanone;
 3-[1-[(4-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 15 3-[1-[(1S)-2-metoxi-1-metiletil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 4-[4-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-1-il]-2-butanone;
 2-metil-3-[1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-[(tetraidro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 20 2-metil-3-[1-[2-(1-metiletoxi)etil]-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-[[tetraidro-2H-piran-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-[[tetraidro-2H-piran-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-[[2,2-difluorociclopropil]metil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-[1-(metoximetil)propil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 25 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-[tetraidro-3-furanil]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-[[tetraidro-2-furanil]metil]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-[3-metoxibutil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(3-fluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 30 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-[(tetraidro-2H-piran-4-il)metil]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(3-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-[2-metoxi-3-metilbutil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 35 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 1-ciclopropil-2-[4-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-1-il]-etanona;
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

- 2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 4-[2-metil-8-(4-piridinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-1-etanol;
- 5 2-metil-3-[2-(2-metilpropil)-5-tiazolil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metoxi-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[2-(2-metilpropil)-4-oxazolil]-8-(4-morfolinil)-imidazo [1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metoxi-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(1-pirrolidinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 10 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[6-(1-metiletoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[2-(1-metiletoxi)-4-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 15 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,2-a]pirazina,
 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 20 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 25 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-piridinil)-3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[2-(1-metiletil)-1H-imidazol-5-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(4-fluorofenil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 30 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(1-pirrolidinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 35 N-(1-metiletil)-4-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridinamine;
 3-[2-(2-metoxietil)-4-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-(1-metiletil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metoxi-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-(6-metil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5 2-metil-3-[6-[2-(1-metiletoxi)etil]-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[5-(2-metoxietil)-2-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-[(3S)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 N-(1-metiletil)-5-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridinamine;
- 10 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-etoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[2-(2-metilpropil)-4-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 15 3-[6-(1-etoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-3-[6-(2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 5-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridineetanol;
- 20 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(3-metoxipropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 25 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-5-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(1-pirrolidinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(3-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-(2-metoxi-5-pirimidinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 30 3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-metoxi-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 35 2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-[5-fluoro-6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[2-(2-metoxietil)-5-pirimidinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo [1,2-a]pirazina;

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina; and

3-(6-etoxi-5-fluoro-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

5 Para usar en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

A la inversa, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base adecuada.

Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario. Los ácidos representativos que se pueden usar en la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a los siguientes: ácido acético, 2,2 ácido, 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5- disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L- piroglutamato, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico, ácido undecilénico. Las bases representativas que se pueden usar incluye, pero no se limitan a las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

A la inversa, dichas formas de sales se pueden convertir en formas de ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado.

El término solvato comprende las formas de adición de sales así como las sales de los mismos que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de dichas formas de adición de disolvente son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, sean naturales o producidas de forma sintética, sea con la abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados pueden comprender un isótopos radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

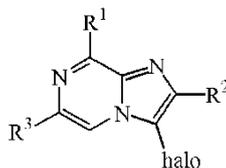
Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar en general por una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida para el experto en la técnica. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí mediante procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) racémicos se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoisómeras por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoisómeras posteriormente se separan, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicas isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las correspondientes formas estereoquímicas isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción ocurra de forma estereoespecífica.

A continuación se muestra la preparación de algunos ejemplos típicos.

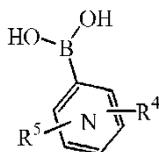
Preparación

Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y Het es piridinilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

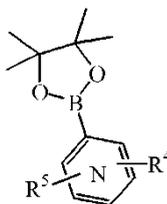
- 5 en donde R^1 y R^3 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y halo representa bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de fórmula (III)



(III)

- 10 donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

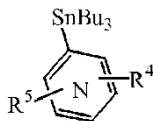
- 15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y Het es piridinilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en donde R^1 y R^3 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y halo representa bromo o yodo, con un derivado de boronato de fórmula (IV)



(IV)

- 20 donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 25 Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y Het es piridinilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en donde R^1 y R^3 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y halo representa bromo o yodo, con un derivado de estannilo de fórmula (V)

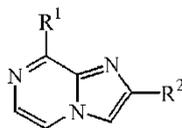


(V)

- 30 donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una sal inorgánica adecuada, tal como bromuro de cobre (I), en un disolvente inerte, tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una

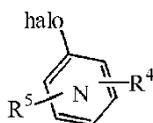
temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

5 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y R^3 es hidrógeno y Het es piridinilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

donde R^1 es como se ha definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con una halogenopiridina de fórmula (VII)

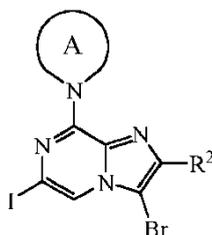


(VII)

10 donde R^4 y R^5 son como se han definido antes y halo representa a bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando fosfina adecuado, tal como triciclohexilfosfina, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un disolvente inerte, tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (II) en donde R^1 es un radical de fórmula (a-1), (a-2) o (a-3) representado en la presente

memoria como , R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^3 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa bromo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

20 en donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y  es como se ha definido antes con un derivado organometálico de fórmula R^3Li o R^3MgBr donde R^3 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), en presencia de un catalizador adecuado, tal como cloruro de indio (III), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico o fosfato de potasio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (II) en donde R^1 es , R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y R^3 es trifluorometil-alquilo C_{1-3} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) donde R^2 es como

30 se ha definido antes excepto ciano, y  es como se ha definido antes, con un reactivo de organocinc de fórmula $Zn(R^3)_2$ donde R^3 es trifluorometil-alquilo C_{1-3} en presencia de un catalizador adecuado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en un disolvente inerte, tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tales

como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

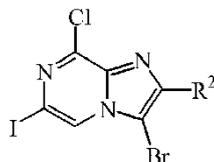
Un reactivo de organocinc de fórmula $Zn(R^3)_2$ donde R^3 es trifluorometil-alquilo C_{1-3} se puede preparar *in situ* haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R^3-LG

5 en donde R^3 es trifluorometil-alquilo C_{1-3} y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, con zinc y 1,2-dibromoetano, en presencia de un derivado de clorosilano adecuado, tal como clorotrimetilsilano en un disolvente inerte, tal como DMF y en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

10 Los compuestos de fórmula R^3-LG en donde R^3 es trifluorometil-alquilo C_{1-3} y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, se pueden obtener en el mercado.

15 Un compuesto de fórmula (II) en donde R^1 es N A , R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^3 es trifluorometilo y halo representa bromo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) en donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con difluoroacetato de metilfluorosulfonilo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro de cobre (I), en un disolvente inerte, tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

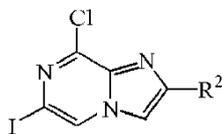
Un compuesto de fórmula (VIII) en donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y N A es como se ha definido antes se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

20 donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con un derivado de amina de fórmula $H-N \text{ N A}$, en donde N A es como se ha definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

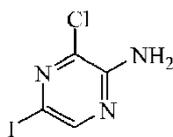
25 Un compuesto de fórmula (IX) en donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (X)



(X)

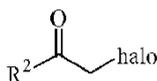
30 donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con *N*-bromo-succinimida en un disolvente inerte, tal como DCM, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (X) donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

con un compuesto de fórmula (XII)

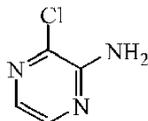


(XII)

- 5 en donde R² es como se ha definido antes excepto ciano, y halo representa cloro o bromo, se solo o en un disolvente inerte, tal como EtOH, isopropanol o 1,2-dimetoxietano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 10 Un compuesto de fórmula (XII) donde R² es como se ha definido antes excepto ciano, y halo representa cloro o bromo, se puede obtener en el mercado o se puede obtener por procedimientos similares a los descritos en Gaudry, M.; Marquet, A. *Organic Syntheses*. 1976, 55.

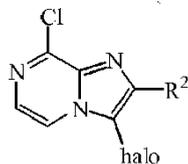
Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

- 15 con N-yodo-succinimida en un disolvente inerte, tal como ACN en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -10 °C y 25 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

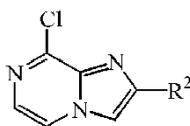
Un compuesto de fórmula (II) donde R¹ es N A , R² es como se ha definido antes excepto ciano, R³ es hidrógeno, N A es como se ha definido antes y halo representa bromo o yodo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

- 20 en donde R² es como se ha definido antes excepto ciano, y halo representa bromo o yodo, con un derivado de amina de fórmula H-N A , en donde N A es como se ha definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 25 Un compuesto de fórmula (XIV) en donde R² es como se ha definido antes excepto ciano, y halo representa bromo o yodo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV)



(XV)

donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con *N*-bromo- o *N*-yodo-succinimida en un disolvente inerte, tal como DCM, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

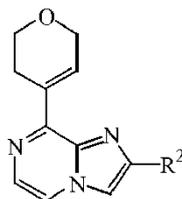
- 5 Un compuesto de fórmula (XV) donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XII) en donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y halo representa cloro o bromo, sea solo o en un disolvente inerte, tal como EtOH, isopropanol o 1,2-dimetoxietano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

10 Un compuesto de fórmula (XII) se puede obtener como se ha descrito antes.

- 15 Un compuesto de fórmula (II) donde R^1 es piridinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, C_{1-4} alquilo, trifluorometilo o C_{1-4} alquiloxi o tetrahidropiranilo, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^3 es hidrógeno y halo representa bromo o yodo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) en donde R^1 es piridinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o alquiloxi C_{1-4} o tetrahidropiranilo, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con *N*-bromo o *N*-yodo-succinimida en un disolvente inerte, tal como DCM, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$, durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 20 Un compuesto de fórmula (VI) donde R^1 es piridinilo o piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o alquiloxi C_{1-4} y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con un derivado de ácido borónico de fórmula $R^1B(OH)_2$ en donde R^1 es piridinilo o piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o alquiloxi C_{1-4} en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 30 Un compuesto de fórmula (VI) en donde R^1 es tetrahidropiranilo y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)



(XVI)

- 35 donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón al 10%, en un disolvente inerte, tal como MeOH o EtOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $25\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$, o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón al 10%, en un disolvente inerte, tal como MeOH, EtOH, EtOAc o DCM o mezclas de los mismos, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $40\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$.

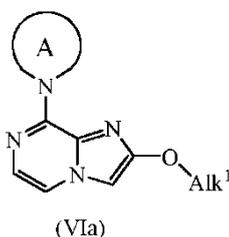
- 40 Un compuesto de fórmula (XVI) donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

El éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico se puede obtener por procedimientos similares a los descritos en Qiu, Y. et al. WO 2004075846 A2.

Un compuesto de fórmula (VI) donde R¹ es N A , y R² es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) en donde R² es como se ha definido antes excepto

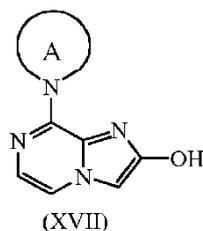
5 ciano, con un reactivo de fórmula H-N A , donde N A es como se ha definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

10 Alternativamente, un compuesto de fórmula (II) donde R¹ es N A , R² es alquiloxi C₁₋₄, y R³ es hidrógeno, halo representa bromo o yodo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIa)



15 donde N A es como se ha definido antes y Alk¹ representa un grupo alquilo C₁₋₄, con *N*-bromo- o *N*-yodo-succinimida en un disolvente inerte, tal como DCM, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -10 °C y 25 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

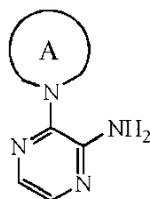
Un compuesto de fórmula (VIa) donde N A es como se ha definido antes y Alk¹ es alquilo C₁₋₄, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XVII)



20 donde N A es como se ha definido antes con un reactivo de fórmula Alk¹-LG en donde Alk¹ es alquilo C₁₋₄ y LG representa un grupo lábil tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

25 Un compuesto de fórmula Alk¹-LG en donde Alk¹ es alquilo C₁₋₄ y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, se puede obtener en el mercado.

Un compuesto de fórmula (XVII) en donde N A es como se ha definido antes se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII)



en donde es como se ha definido antes, con ácido bromoacético en un disolvente inerte tal como isopropanol, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

5



Un compuesto de fórmula (XVIII), en donde es como se ha definido antes se puede obtener en el mercado o

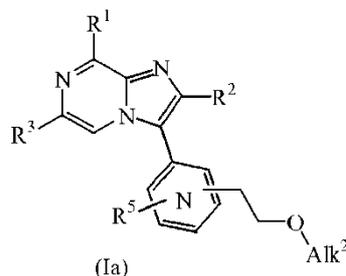
se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII), con un reactivo de fórmula H-N A , donde



es como se ha definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

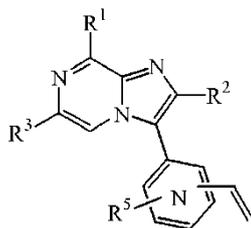
10

Un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es Alk^2 -oxietilo y Alk^2 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIX)



(XIX)

15

donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con un derivado de alcohol de fórmula $\text{Alk}^2\text{-OH}$ en donde Alk^2 es alquilo C_{1-4} , en presencia de una base adecuada, tal como la sal de sodio o potasio del alcohol correspondiente, en un disolvente inerte, tal como el alcohol correspondiente, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

20

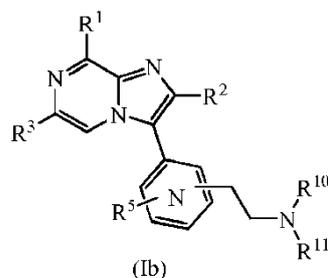
Alternativamente, un compuesto de fórmula (Ia) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es Alk^2 -oxietilo y Alk^2 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIX), donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con un derivado de alcohol de fórmula $\text{Alk}^2\text{-OH}$ en donde Alk^2 es alquilo C_{1-4} , en presencia de un

25

ácido adecuado, tal como hidrogenosulfato de potasio, en un disolvente inerte, tal como el alcohol correspondiente, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 5 Un alcohol de fórmula $\text{Alk}^2\text{-OH}$ se puede obtener en el mercado o alternativamente también se puede preparar por procedimientos similares a los descritos en Morel, P. US 2008102028A1.

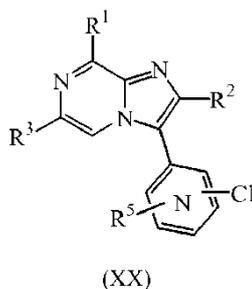
Un compuesto de fórmula (Ib)



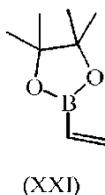
- 10 en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ etilo y R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con un reactivo de fórmula $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$, donde R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de sodio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.
- 15

- Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y R^4 es etilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón al 10%, en un disolvente inerte tal como MeOH, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre 25 °C y 40 °C.
- 20

Un compuesto de fórmula (XIX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX)

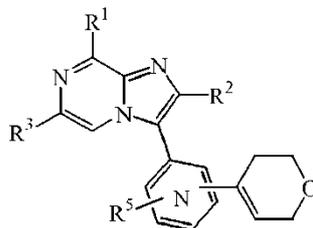


- 25 donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con un compuesto de fórmula (XXI)



- 30 en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (Ic) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es tetrahidropiranilo y Het es piridinilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXII)



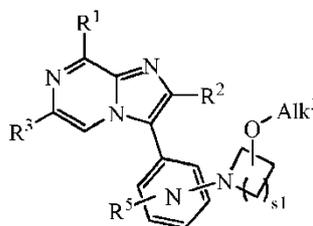
(XXII)

- 5 donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón al 10%, en un disolvente inerte tal como MeOH, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre 25 °C y 40 °C, o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón al 10%, en un disolvente inerte, tal como MeOH, EtOH, EtOAc o DCM o mezclas de los
10 mismos, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre 40 °C y 100 °C.

- Un compuesto de fórmula (XXII) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, con éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

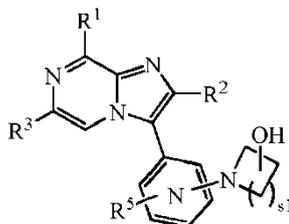
El éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico se puede obtener como se ha descrito antes.

- 20 Un compuesto de fórmula (Id)



(Id)

en donde R^1 , R^3 , R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es un radical de fórmula (b-1), s_1 es como se ha definido antes y Alk^3 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII)



(XXIII)

- 25 donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y s_1 es como se ha definido antes, con un reactivo de fórmula Alk^3-LG donde Alk^3 es alquilo C_{1-4} y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o metilfenilsulfoniloxi, en presencia de una base adecuada, tal como *terc*-butóxido sódico, en presencia de un éter corona adecuado, tal como 18-corona-6, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo de 25 °C a 80 °C.

- 30

Un reactivo de fórmula $\text{Alk}^3\text{-LG}$ donde Alk^3 es alquilo C_{1-4} y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo se puede obtener en el mercado.

Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ y R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y el átomo de cloro está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de fórmula $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ donde R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ y R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y el átomo de cloro está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de fórmula $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$, donde R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico y en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y Het es piridinilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y el átomo de cloro está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de Grignard de fórmula R^4Mghalo , donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa a cloro, bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroniquel (II), en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $15\text{ }^\circ\text{C}$.

Un reactivo de Grignard de fórmula R^4Mghalo donde es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa cloro, bromo o yodo, se puede obtener en el mercado.

Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y Het es piridinilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y el átomo de cloro está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de organocinc de fórmula $\text{Zn}(\text{R}^4)_2$ donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un reactivo de fórmula $\text{Zn}(\text{R}^4)_2$ en donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede obtener en el mercado o alternativamente también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula $\text{R}^4\text{-halo}$ en donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa yodo, con cinc y 1,2-dibromoetano, en presencia de un derivado de clorosilano adecuado, tal como clorotrimetilsilano en un disolvente inerte, tal como DMF y en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $25\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Un reactivo de fórmula $\text{R}^4\text{-halo}$ en donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa yodo se puede obtener en el mercado o alternativamente también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula $\text{R}^4\text{-halo}$ en donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa cloro o bromo, con yoduro sódico en un disolvente inerte, tal como acetona, en condiciones de reacción adecuadas tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $25\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$.

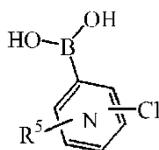
Un compuesto de fórmula $\text{R}^4\text{-halo}$ en donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa cloro o bromo, se puede obtener en el mercado.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o alquilo C_{1-4} y Het es piridinilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y el átomo de cloro está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un derivado de ácido borónico de fórmula $\text{R}^4\text{B}(\text{OH})_2$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo o fenilo

- 5 opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o alquilo C₁₋₄, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como trifenilfosfina o 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un disolvente inerte, tal como un tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un derivado de ácido borónico de fórmula R⁴B(OH)₂ donde R⁴ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o alquilo C₁₋₄ se puede obtener en el mercado o se puede preparar por procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

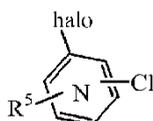
- 10 Un compuesto de fórmula (XX) donde R¹, R³ y R⁵ son como se han definido antes y R² es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en donde R¹ y R³ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano y halo representa bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de fórmula (XXIV)



(XXIV)

- 15 donde R⁵ es como se ha definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 20 Un derivado de ácido borónico de fórmula (XXIV) donde R⁵ es como se ha definido antes, se puede obtener en el mercado o alternativamente también se pueden preparar haciendo reaccionar una halogenopiridina de fórmula (XXV)



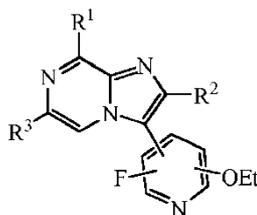
(XXV)

- 25 donde R⁵ es como se ha definido antes y halo representa bromo o yodo, con borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como n-butil-litio en presencia de una diamina adecuada tal como N,N,N',N'-tetrametilendiamina, en un disolvente inerte tal como Et₂O, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -78 °C y 25 °C.

Una halogenopiridina de fórmula (XXV) donde R⁵ es como se ha definido antes y halo representa bromo o yodo, se puede obtener en el mercado.

- 30 Un compuesto de fórmula (II) se puede obtener como se ha descrito antes.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XX) donde R¹ y R³ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano, y R⁵ es fluoro, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ic)



(Ic)

- 35 en donde R¹ y R³ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano, R⁴ es etilo y *orto* del nitrógeno del piridinilo y R⁵ es fluoro, con oxocloruro de fósforo en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como

calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

5 Un ácido borónico de fórmula (III) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, se puede obtener en el mercado. Alternativamente, un ácido borónico de fórmula (III) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, también se puede preparar haciendo reaccionar una halogenopiridina de fórmula (VII) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes y halógeno representa bromo o yodo, con borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$.

10 Un derivado de boronato de fórmula (IV) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, se puede obtener en el mercado. Alternativamente, un compuesto de fórmula (IV) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, también se pueden preparar haciendo reaccionar una halogenopiridina de fórmula (VII) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes y halógeno representa bromo o yodo, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente inerte, tal como DMF o dimetilsulfóxido, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

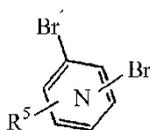
15 Un derivado de estannilo de fórmula (V) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar una halogenopiridina de fórmula (VII), en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes y halo representa bromo o yodo, con cloruro de tributilestaño, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$.

20 Una halogenopiridina de fórmula (VII) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes y halo representa bromo o yodo, se puede obtener en el mercado. Alternativamente, un compuesto de fórmula (VII) en donde R^4 es alquiloxi C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , R^5 es como se ha definido antes y halo representa bromo o yodo, se puede preparar haciendo reaccionar una halogenopiridina de fórmula (XXV) donde R^5 es como se ha definido antes, halo representa bromo o yodo y el átomo de cloro está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de fórmula $\text{Alk}^4\text{-OH}$, donde Alk^4 es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente inerte, tal como DMF o DMSO, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

25 Un reactivo de fórmula $\text{Alk}^4\text{-OH}$ en donde Alk^4 es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , se puede obtener en el mercado o alternativamente también se puede preparar por procedimientos similares a los descritos en Morel, P. US 2008102028 A1.

30 Un compuesto de fórmula (VII) en donde R^4 es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ y R^5 es como se ha definido antes también se puede preparar haciendo reaccionar una halogenopiridina de fórmula (XXV) donde R^5 es como se ha definido antes, halo representa bromo o yodo y el átomo de cloro está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un compuesto de fórmula $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$, en donde R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

35 Una halogenopiridina de fórmula (VII) en donde R^4 es alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , R^5 es como se ha definido antes y halo representa bromo se puede preparar haciendo reaccionar una halogenopiridina de fórmula (XXVI)



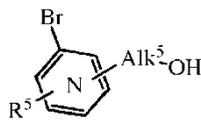
(XXVI)

40 donde R^5 es como se ha definido antes y uno de los átomos de bromo está en *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de organocinc de fórmula $\text{Zn}(\text{R}^4)_2$ donde R^4 es alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

45 Un reactivo de fórmula $\text{Zn}(\text{R}^4)_2$ en donde R^4 es alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede

obtener como se ha descrito antes.

Un compuesto de fórmula (VII) en donde R^4 es alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , R^5 es como se ha definido antes y halo representa bromo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIIa)

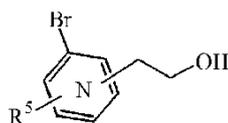


(VIIa)

- 5 en donde R^5 es como se ha definido antes y Alk^5 es alquilo C_{1-4} , con un reactivo de fórmula Alk^6-LG en donde Alk^6 es alquilo C_{1-6} y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o metilfenilsulfoniloxi, en presencia de a base, tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido sódico, en presencia de un éter corona adecuado, tal como 18-corona-6, en un disolvente inerte, tal como THF y en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo de 0 °C a 40 °C.

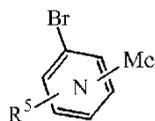
Los reactivos de fórmula Alk^6-LG en donde Alk^6 es alquilo C_{1-6} y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o metilfenilsulfoniloxi, se pueden obtener en el mercado.

Un compuesto de fórmula (VIIb)



(VIIb)

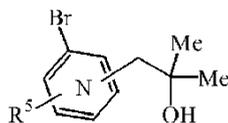
- 15 en donde R^5 es como se ha definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar una metilpiridina de fórmula (VIIc)



(VIIc)

- 20 en donde R^5 es como se ha definido antes y el grupo metilo está *orto* del nitrógeno del piridinilo, con DMF en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -78 °C y -10 °C, seguido de reacción in situ con borohidruro sódico en un disolvente inerte, tal como MeOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -10 °C y 40 °C.

Un compuesto de fórmula (VIId)

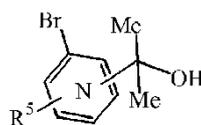


(VIId)

- 25 en donde R^5 es como se ha definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar una metilpiridina de fórmula (VIIc), en donde R^5 es como se ha definido antes, halo representa bromo o yodo y el grupo metilo está *orto* del nitrógeno del piridinilo, con acetona en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -78 °C y -10 °C.

Una metilpiridina de fórmula (VIIc) en donde R^5 es como se ha definido antes, se puede obtener en el mercado.

Un compuesto de fórmula (VIId)

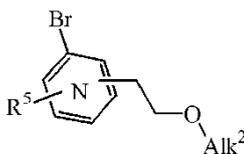


(VIIId)

en donde R^5 es como se ha definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI) donde R^5 es como se ha definido antes, con acetona, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, en un disolvente inerte, tal como tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -78°C y 25°C .

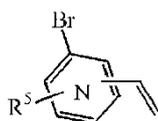
5

Un compuesto de fórmula (VIIe)



(VIIe)

en donde R^5 es como se ha definido antes y Alk^2 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII)



(XXVII)

10

donde R^5 es como se ha definido antes, con un alcohol de fórmula $\text{Alk}^2\text{-OH}$ en donde Alk^2 representa alquilo C_{1-4} , en presencia de una base adecuada, tal como la sal de sodio o potasio del alcohol correspondiente, en un disolvente inerte, tal como el correspondiente alcohol, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

15

Alternativamente, un compuesto de fórmula (VIIe) en donde R^5 es como se ha definido antes y Alk^2 es alquilo C_{1-4} , también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) donde R^5 es como se ha definido antes, con un alcohol de fórmula $\text{Alk}^2\text{-OH}$ en donde Alk^2 representa alquilo C_{1-4} , en presencia de un ácido adecuado, tal como hidrogenosulfato de potasio, en un disolvente inerte, tal como el correspondiente alcohol, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

20

Un alcohol de fórmula $\text{Alk}^2\text{-OH}$ se puede obtener como se ha descrito antes.

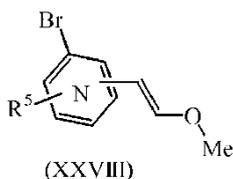
Un compuesto de fórmula (XXVII) donde R^5 es como se ha definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI) en donde R^5 es como se ha definido antes y uno de los átomos de bromo está *orto* del nitrógeno del piridinilo, con un éster de pinacol del ácido vinilborónico de fórmula (XXI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

30

Un éster de pinacol del ácido vinilborónico de fórmula (XXI) se puede obtener como se ha descrito antes.

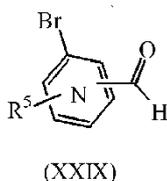
Un compuesto de fórmula (XXVI) en donde R^5 es como se ha definido antes, se puede obtener en el mercado.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (VIIe) en donde R^5 es como se ha definido antes, Alk^2 es metilo, también se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII)



donde R⁵ es como se ha definido antes, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como rodio sobre carbón al 5%, en un disolvente inerte, tal como EtOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre 25 °C y 40 °C.

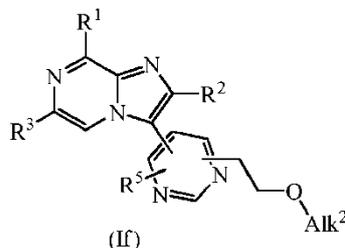
- 5 Un compuesto de fórmula (XXVIII) donde R⁵ es como se ha definido antes, se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX)



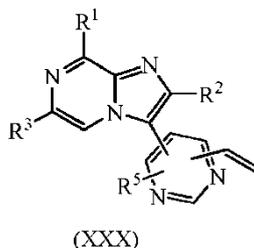
- 10 donde R⁵ es como se ha definido antes, con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, en presencia de una base adecuada, tal como n-butil-litio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -78 °C y 25 °C.

Un compuesto de fórmula (XXIX) donde R⁵ es como se ha definido antes, se puede obtener en el mercado.

Un compuesto de fórmula (If)



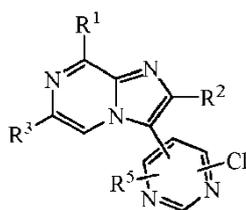
- 15 en donde R¹, R³ y R⁵ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano, R⁴ es Alk²-oxietilo, Het es pirimidinilo y Alk² es alquilo C₁₋₄, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXX)



- 20 donde R¹, R³ y R⁵ son como se han definido antes y R² es como se ha definido antes excepto ciano, con un alcohol de fórmula Alk²-OH en donde Alk² es alquilo C₁₋₄, en presencia de un ácido adecuado, tal como hidrogenosulfato sódico, en un disolvente inerte, tal como el alcohol correspondiente, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un alcohol de fórmula Alk²-OH donde Alk² es alquilo C₁₋₄, se puede obtener como se ha descrito antes.

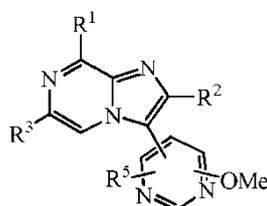
- 25 Un compuesto de fórmula (XXX) donde R¹, R³ y R⁵ son como se han definido antes y R² es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI)



(XXXI)

5 donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con un éster de pinacol del ácido vinilborónico de fórmula (XXI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

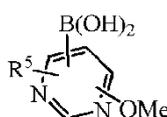
Un compuesto de fórmula (XXXI) donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ig)



(Ig)

10 donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes, R^4 es metoxi y está *orto* del nitrógeno del pirimidinilo y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, con oxiclورو de fósforo en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

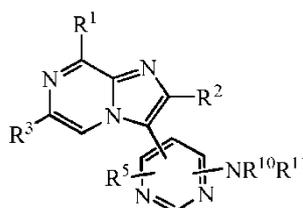
15 Un compuesto de fórmula (Ih) en donde R^1 y R^3 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, y Het es pirimidinilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en donde R^1 y R^3 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y halo representa un bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de fórmula (XXXII)



(XXXII)

20 donde R^5 es como se ha definido antes y R^4 es metoxi, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tal como temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

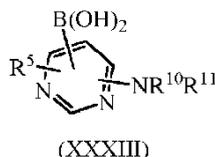
Un compuesto de fórmula (Ih)



(Ih)

donde R^1 , R^3 , R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, R^4 es $NR^{10}R^{11}$ y

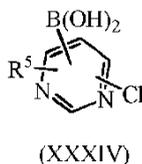
R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en donde R¹ y R³ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano y halo representa a bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de fórmula (XXXIII)



5 donde R⁵, R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

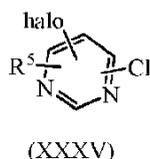
10 Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener como se ha descrito antes.

Un derivado de ácido borónico de fórmula (XXXIII) donde R⁵, R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido antes, se puede obtener en el mercado o, alternativamente, también se pueden preparar haciendo reaccionar un ácido borónico de fórmula (XXXIV)



15 donde R⁵ es como se ha definido antes y el átomo de cloro está en orto de cualquiera de los nitrógenos del pirimidinilo, con un derivado de amina de fórmula R¹⁰R¹¹NH en donde R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

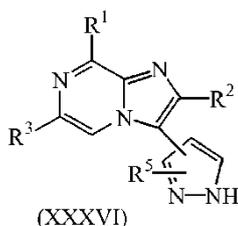
20 Un ácido borónico de fórmula (XXXIV) donde R⁵ es como se ha definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar una cloropirimidina de fórmula (XXXV)



25 en donde R⁵ es como se ha definido antes y halo es cloro o bromo, con borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio en presencia de una diamina adecuada tal como *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina, en un disolvente inerte tal como Et₂O, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -78 °C y 25 °C.

Una halogenopirimidina de fórmula (XXXV) donde R⁵ es como se ha definido antes y halógeno representa cloro o bromo, se puede obtener en el mercado.

30 Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano y Het es pirazolilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXVI)



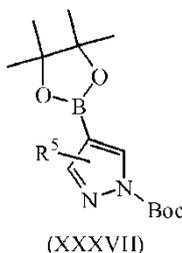
donde R¹, R³ y R⁵ son como se han definido antes y R² es como se ha definido antes excepto ciano, con un reactivo de fórmula R⁴-LG en donde R⁴ está unido al átomo de nitrógeno del pirazol es como se ha definido antes y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi,

trifluorometilsulfoniloxi o metilfenilsulfoniloxi en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como DMF o ACN y en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 5 Un compuesto de fórmula R^4 -LG en donde R^4 es como se ha definido antes y LG representa un grupo lábil, tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, se puede obtener en el mercado.

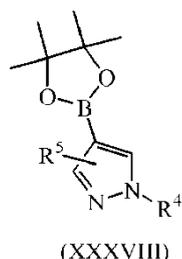
- 10 Un compuesto de fórmula R^4 -LG en donde R^4 es como se ha definido antes y LG representa un grupo lábil, tal como un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o metilfenilsulfoniloxi se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R^4 -OH con un cloruro de sulfonilo, p. ej. cloruro de metilsulfonilo, cloruro de trifluorometilsulfonilo o cloruro de metilfenilsulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como piridina o diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como DCM y en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- 15 Un compuesto de fórmula (XXXVI) en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se han definido antes y R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R^1 y R^3 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y halo representa bromo o yodo, con un boronato de fórmula (XXXVII)



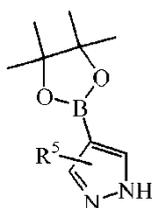
- 20 donde R^5 es como se ha descrito antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico o fosfato de potasio, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua o 1,2-dimetoxietano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 25 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y Het es pirazolilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R^1 y R^3 son como se han definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y halo representa bromo o yodo, con un compuesto de fórmula (XXXVIII)



- 30 donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico o fosfato de potasio, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 35 Un compuesto de fórmula (XXXVIII) donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, se puede obtener en el mercado o alternativamente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIX)



(XXXIX)

en donde R^5 es como se ha definido antes, con un reactivo de fórmula R^4 -LG en donde R^4 es como se ha definido antes y LG representa un grupo lábil, tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi en presencia de una base tal como carbonato de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como DMF o ACN y en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

5

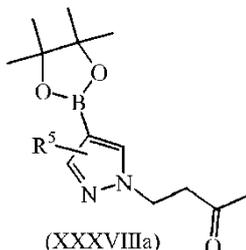
Un compuesto de fórmula R^4 -LG en donde R^4 es como se ha definido antes, se puede obtener como se ha descrito antes.

- 10 Un compuesto de fórmula (XXXVIII) donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIX) en donde R^5 es como se ha definido antes, con un reactivo de fórmula R^4 -OH en donde R^4 es como se ha definido antes, en presencia de azodicarboxilato de diisopropilo, en presencia de un ligando de fosfina adecuado tal como trifenilfosfina, en un disolvente inerte, tal como THF y en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

15

Un alcohol de fórmula R^4 -OH se puede obtener como se ha descrito antes.

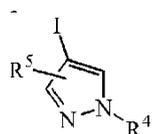
Un compuesto de fórmula (XXXVIIIa)



(XXXVIIIa)

- 20 donde R^5 es como se ha definido antes y R^4 es metilcarboniletilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIX) en donde R^5 es como se ha definido antes, con metilvinilcetona, en presencia de una base adecuada tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo de -10 °C a 25 °C.

- 25 Un compuesto de fórmula (XXXVIII) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XL)

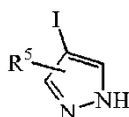


(XL)

en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente inerte, tal como DMF o dimetilsulfóxido, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

30

Un compuesto de fórmula (XL) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un 4-yodo-1H-pirazol de fórmula (XLI)



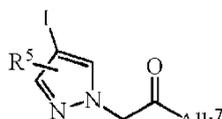
(XLI)

- 5 en donde R^5 es como se ha definido antes, con un reactivo de fórmula R^4 -LG en donde R^4 es como se ha definido antes y LG representa un grupo lábil tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como DMF o ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un 4-yodo-1H-pirazol de fórmula (XLI) donde R^5 es como se ha definido antes, se puede obtener en el mercado.

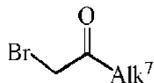
Un compuesto de fórmula R^4 -LG se puede obtener como se ha descrito antes.

- 10 Un compuesto de fórmula (XLa)



(XLa)

en donde R^5 es como se ha definido antes y Alk^7 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede preparar haciendo reaccionar un 4-yodo-1H-pirazol de fórmula (XLI) con una alfa-bromocetona de fórmula (XLII)

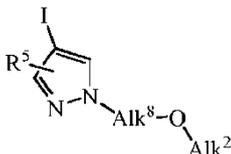


(XLII)

- 15 en donde Alk^7 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

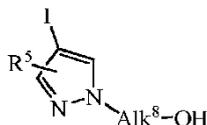
- 20 Una alfa-bromocetona de fórmula (XLII) en donde Alk^7 es grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , bien se puede obtener en el mercado o alternativamente se puede obtener por procedimientos similares a los descritos en Carverley, M.J. *Tetrahedron*, 1987, 43(20), 4609-19.

Un compuesto de fórmula (XLb)



(XLb)

- 25 en donde R^5 es como se ha definido antes y Alk^8 y Alk^2 son alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XLc)



(XLc)

donde R^5 es como se ha definido antes y Alk^8 es alquilo C_{1-4} , con un compuesto de fórmula Alk^2 -LG donde Alk^2 es alquilo C_{1-4} y LG representa un grupo lábil tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej.

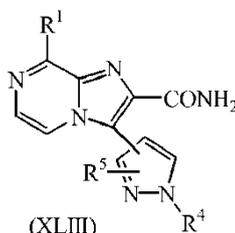
metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente inerte tal como THF y en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo de 0 °C a 40 °C.

Un reactivo de fórmula $\text{Alk}^2\text{-LG}$ en donde Alk^2 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar como se ha descrito antes.

- 5 Un compuesto de fórmula (XLc) donde R^5 es como se ha definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un 4-yodo-1H-pirazol de fórmula (XLI) donde R^5 es como se ha definido antes, con un reactivo de fórmula $\text{LG-Alk}^8\text{-OH}$, en donde LG representa un grupo lábil tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi y Alk^8 es un grupo alquilo C_{1-4} , en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

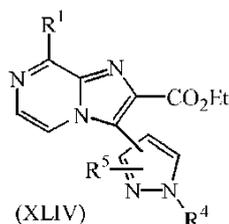
Un reactivo de fórmula $\text{LG-Alk}^8\text{-OH}$ en donde LG representa un grupo lábil tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi y Alk^8 es alquilo C_{1-4} , se puede obtener en el mercado.

- 15 Un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^2 es ciano, R^3 es hidrógeno y Het es pirazolilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XLIII)



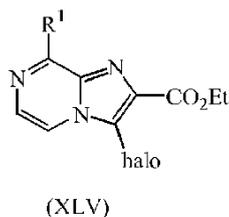
- 20 donde R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^3 es hidrógeno y Het es pirazolilo, con oxiclورو de fósforo como disolvente, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Los compuestos de fórmula (XLIII) en donde R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^3 es hidrógeno y Het es pirazolilo se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XLIV)



- 25 donde R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^3 es hidrógeno y Het es pirazolilo con hidróxido amónico, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

- 30 Un compuesto de fórmula (XLIV) donde R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, R^3 es hidrógeno y Het es pirazolilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XLV)

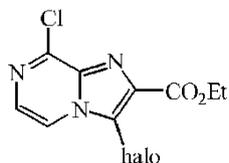


- 35 donde R^1 es como se ha definido antes, R^3 es hidrógeno y halo representa bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como aducto de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y DCM, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por

calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

(N A)

Un compuesto de fórmula (XLV) donde R¹ es un radical de fórmula (N A) como se ha definido antes y halo representa un bromo o yodo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XLVI)



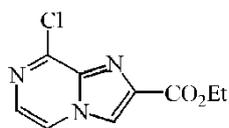
5 (XLVI)

donde halo representa a bromo o yodo y R³ es hidrógeno con un derivado de amina de fórmula H-N (N A), en donde

(N A)

es como se ha definido antes, sea solo o en un disolvente inerte, tal como ACN, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

10 Un compuesto de fórmula (XLVI) donde halo representa bromo o yodo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XLVII)



(XLVII)

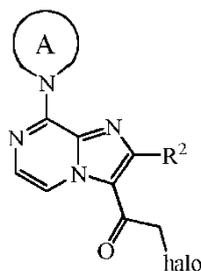
15 con *N*-bromo o *N*-yodo-succinimida en un disolvente inerte, tal como DCM, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el intervalo entre -10 °C y 60 °C durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

20 Un compuesto de fórmula (XLVII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII), con bromopiruvato de etilo sea solo o en un disolvente inerte, tal como EtOH, isopropanol o 1,2-dimetoxietano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (XIII), se puede obtener como se ha descrito antes.

(N A)

Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es (N A), R³ y R⁵ son hidrógeno, R² es como se ha definido antes excepto ciano, R⁴ es como se ha definido antes y Het es oxazolilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XLVIII)



(XLVIII)

25

(N A)

5 en donde R² es como se ha definido antes excepto ciano, es como se ha definido antes y halo representa cloro, bromo o yodo, con una amida de fórmula R⁴CONH₂, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano y DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

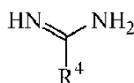
(N A)

Los compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es , R³ y R⁵ son hidrógeno, R² es como se ha definido antes

excepto ciano, R⁴ es como se ha definido antes y Het es imidazolilo, se puede preparar haciendo reaccionar

(N A)

un compuesto de fórmula (XLVIII) en donde R² es como se ha definido antes excepto ciano, es como se ha definido antes y halo representa cloro, bromo o yodo, con una amidina de fórmula (XLIX)

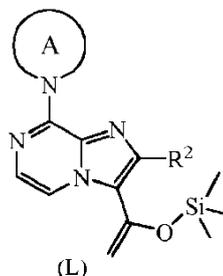


(XLIX)

10 donde R⁴ es como se ha definido antes, en un disolvente inerte tal como DMF, en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

(N A)

15 Un compuesto de fórmula (XLVIII) donde R² es como se ha definido antes excepto ciano, es como se ha definido antes y halo representa a cloro, bromo o yodo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (L)

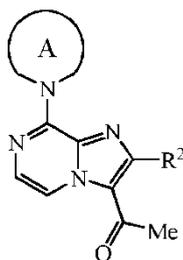


(N A)

20 en donde R² es como se ha definido antes excepto ciano y es como se ha definido antes, con *N*-bromo-succinimida en un disolvente inerte, tal como THF, en presencia de una base adecuada tal como hidrogenocarbonato sódico, en condiciones de reacción adecuadas, tal como baja temperatura, típicamente en el intervalo entre -78 °C y 25 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

(N A)

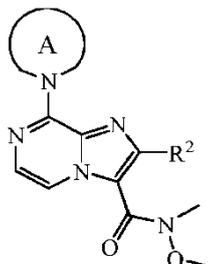
Un compuesto de fórmula (L) donde R² es como se ha definido antes excepto ciano y es como se ha definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (LI)



(LI)

5 en donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y N A es como se ha definido antes con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en un disolvente inerte, tal como DCM, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a baja temperatura, típicamente en el intervalo entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$, durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

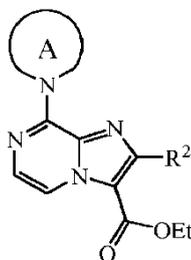
Un compuesto de fórmula (LI) donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y N A es como se ha definido antes se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (LII)



(LII)

10 donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y N A es como se ha definido antes con un reactivo de Grignard adecuado tal como bromuro de metilmagnesio, en un disolvente inerte, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a baja temperatura, típicamente en el intervalo entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (LII) donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano, N A es como se ha definido antes se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (LIII)



(LIII)

15 donde R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y N A es como se ha definido antes con *N,O*-dimetilhidroxilamina, en presencia de un reactivo de Grignard adecuado tal como bromuro de isopropilmagnesio, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de THF y DCM, en condiciones de reacción adecuadas, tal como baja temperatura, típicamente en el intervalo entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$, durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

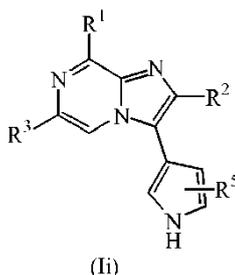
20

Un compuesto de fórmula (LIII), donde R² es como se ha definido antes excepto ciano y $\text{N} \begin{matrix} \text{A} \\ \text{A} \end{matrix}$ es como se ha

definido antes, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) donde $\text{N} \begin{matrix} \text{A} \\ \text{A} \end{matrix}$ es como se ha definido antes, con cloroacetoacetato de etilo, en un disolvente inerte, tal como EtOH, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (XVIII) se puede obtener como se ha descrito antes.

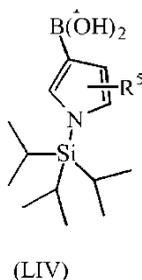
Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano y Het es pirrolilo, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II)



en donde R¹, R³ y R⁵ son como se han definido antes y R² es como se ha definido antes excepto ciano, con un reactivo de fórmula R⁴-LG en donde R⁴ es como se ha definido antes y está unido al nitrógeno del pirrol y LG representa un grupo lábil tal como halógeno, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi, o metilfenilsulfonyloxi en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula R⁴-LG se puede obtener como se ha descrito antes.

Un compuesto de fórmula (II) en donde R¹, R³ y R⁵ son como se han definido antes y R² es como se ha definido antes excepto ciano, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) donde R¹ y R³ son como se han definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano y halo representa a bromo o yodo, con un compuesto de fórmula (LIV)

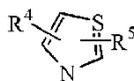


en donde R⁵ es como se ha definido antes, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (LIV) donde R⁵ es como se ha definido antes, se puede obtener en el mercado.

Un compuesto de fórmula (II) se puede obtener como se ha descrito antes.

Un compuesto de fórmula (I) en donde R¹, R⁴ y R⁵ son como se han definido antes, R³ es hidrógeno, R² es como se ha definido antes excepto ciano y Het es tiazolilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) donde R¹ es como se ha definido antes, R² es como se ha definido antes excepto ciano y R³ es hidrógeno, con un compuesto de fórmula (LV)



(LV)

en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como fosfato de potasio, y un ligando de fosfina adecuado tal como *terc*-butildiciclohexilfosfina en un disolvente inerte tal como *N*-metilpirrolidina, en condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar que se ha completado la reacción.

Un compuesto de fórmula (LV) en donde R^4 y R^5 son como se han definido antes, se puede obtener en el mercado.

Los compuestos de fórmula (VI) donde R^1 es como se ha definido antes, R^2 es como se ha definido antes excepto ciano y R^3 es hidrógeno se pueden obtener como se ha descrito antes.

Los compuestos de fórmula $\text{H-N} \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{---} \end{array}$, en donde $\text{N} \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{---} \end{array}$ es como se ha definido antes, los reactivos de fórmula $R^{10}R^{11}NH$, donde R^{10} y R^{11} son como se han definido antes, ésteres de pinacol del ácido vinilborónico de fórmula (XXI), ácidos borónicos de fórmula (XXXII), compuestos de fórmula (XIII), y compuestos de fórmula (XLIX) se pueden obtener en el mercado.

Farmacología

Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la actividad de la enzima PDE10, en particular la actividad de la enzima PDE10A y por lo tanto elevan los niveles de cAMP y cGMP dentro de las células que expresan la PDE10. Por consiguiente, la inhibición de la actividad de la enzima PDE10 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades causadas por cantidades deficientes de cAMP o cGMP en células. Los inhibidores de la PDE10 también pueden ser beneficiosos en casos en los que elevar la cantidad de cAMP o cGMP por encima de niveles normales produce un efecto terapéutico. Los inhibidores de la PDE10 se pueden usar para tratar trastornos del sistema nervioso central y periférico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades endocrinológicas o metabólicas y enfermedades urológicas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para usar como un medicamento, así como al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para usar en el tratamiento o prevención de, en particular el tratamiento de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de, en particular el tratamiento de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para usar en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diferentes trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos asociados con la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o composición de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para, p. ej., el tratamiento de un mamífero, se entiende que dicho uso debe interpretarse en determinadas competencias como un método de, p. ej., tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite p. ej., dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la invención.

En particular, las indicaciones que se pueden tratar con inhibidores de la PDE10, solos o en combinación con otros fármacos, incluyen, pero no se limitan aquellas enfermedades que se cree que son mediadas en parte por los ganglios basales, corteza prefrontal e hipocampo.

Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; toxicomanías; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos y afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; dolor y trastornos metabólicos.

5 En particular, los trastornos y afecciones psicóticas asociadas con la disfunción de la PDE10 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, tal como de tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tales como psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos o fenciclidina; trastornos de la personalidad del tipo paranoide; y trastornos de la personalidad de tipo esquizoide.

10 En particular, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

15 En particular, los trastornos del movimiento incluyen la enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de piernas inquietas y temblor esencial. Además, se pueden incluir el síndrome de Tourette y otros trastornos de tics.

20 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol; alcoholismo; síndrome de abstinencia de alcohol; delirio por síndrome de abstinencia de alcohol; trastorno psicótico inducido por alcohol; dependencia de anfetaminas; síndrome de abstinencia de anfetaminas; dependencia de cocaína; síndrome de abstinencia de cocaína; dependencia de nicotina; síndrome de abstinencia de nicotina; dependencia de opiáceos y síndrome de abstinencia de opiáceos.

25 En particular, los trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo incluyen depresión, manía y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo de trastornos bipolares (I y II); trastorno ciclotímico; depresión; trastorno distímico; trastorno de depresión mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia tal como por ejemplo, enfermedad de Alzheimer; demencia por multiinfarto; demencia relacionada con SIDA o demencia frontotemporal. Los trastornos o afecciones neurodegenerativas comprenden neurodegeneración de neuronas espinosas medianas del estriado.

30 En particular, los trastornos o afecciones que comprende como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición incluyen demencia; tal como enfermedad de Alzheimer; demencia por multiinfarto; demencia alcohólica o demencia relacionada con drogas; demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral; demencia asociada con la enfermedad de Huntington; demencia asociada con la enfermedad de Parkinson; demencia relacionada con SIDA; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH); deterioro cognitivo asociado con la edad.

35 En particular, el dolor incluye estados agudos y crónicos, dolor importante, dolor no tratable, dolor neuropático y dolor postraumático.

40 En particular, los trastornos metabólicos incluyen diabetes, en particular diabetes tipo 1 y tipo 2, y trastornos relacionados tales como la obesidad. Trastornos relacionados adicionales incluyen el síndrome X, tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada, diabetes gestacional, diabetes del joven de inicio en la madurez (MODY), diabetes autoinmune latente (LADA), dislipidemia diabética asociada, hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

45 Además, el crecimiento de algunas células de cáncer es inhibitorio por el cAMP y cGMP, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, tal como carcinoma renal y cáncer de mama.

Preferiblemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de personalidad seleccionado del grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide, esquizotípico.

50 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno de depresión mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es el trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio,

delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad por el VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

5 Preferiblemente, los trastornos tratados por los compuestos de la presente invención se seleccionan de esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de ansiedad generalizada; enfermedad de Huntington; discinesia; enfermedad de Parkinson; depresión; trastornos bipolares; demencia de tipo Alzheimer; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; abuso de drogas; dolor; diabetes y obesidad.

10 De los trastornos mencionados antes, son de particular importancia, el tratamiento de la ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer y diabetes.

Preferiblemente, los trastornos tratados por los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, incluyendo sus síntomas positivos y negativos, y deficiencias cognitivas, tales como atención o memoria deteriorados.

15 En este momento, la cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la Asociación Americana Psiquiátrica proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente memoria. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, y que estos evolucionan con el avance médico y científico.

20 Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención, para usar en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención, para usar en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo sucesivo.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención, para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.

25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.

35 En vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la invención, se proporciona un método para el tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede, y aun método para prevenir en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

40 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, a un paciente que lo necesite.

45 Los inhibidores de la PDE10 descritos en la presente memoria se pueden usar solos, en combinación o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de la psicosis, tal como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, p. ej., agonistas α -7 nicotínicos y moduladores alostéricos positivos, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueadores de canales de calcio, moduladores muscarínicos M1 y M2, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (p. ej., donepezilo, rivastigmina y galantamina). En dichas combinaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar en
50 combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden ser útiles, donde la combinación de los fármacos juntos sea más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidores de PDE10 de la presente invención, es la cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE10 y esta cantidad varía, entre otras cosas,

dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y la afección del paciente. En general, una cantidad de inhibidor de PDE10 que se va a administrar como un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de la PDE10, tales como los trastornos descritos en la presente memoria, serán determinados por el médico según cada caso.

- 5 En general, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del inhibidor de PDE10 en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M.

Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéuticamente eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados en lo sucesivo. Una cantidad terapéutica diaria sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,50 mg/kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado en la presente memoria el principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, según cada caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y afección del receptor, y el trastorno particular o enfermedad que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro ingestiones al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente se formulan antes del ingreso. Como se describe en la presente memoria más adelante, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan por procedimientos conocidos, usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de la PDE10, tal como los trastornos descritos en la presente memoria. Aunque el principio activo se puede administrar solo, preferiblemente se presenta como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímica isomérica del mismo. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para sus receptores.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato de los mismos o una forma estereoquímica isomérica de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, se puede formular en diferentes formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones usadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase en especial la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el principio activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo o diluyente puede tomar una variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración oral, tópica (por ejemplo, mediante un pulverizador nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similar), rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación, tal como un pulverizador nasal. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se usan vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, tensioactivos para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También están incluidas preparaciones de forma sólida que se pretende que se convierta, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente

un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, dichos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar en diferentes formas, p. ej., como un parche transdérmico, como un tratamiento de unción dorsal puntual, o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma farmacéutica unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, que contiene cada dosis una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiples de divisiones de los mismos.

Puesto que los compuestos de acuerdo con la invención son potentes compuestos que se pueden administrar por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administrar por vía oral son especialmente ventajosos.

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso usar α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También codisolventes como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

La dosis exacta y la frecuencia de la administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otros medicamentos que pueda estar tomando el individuo, como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del principio activo, y de 1 a 99,95% en peso, preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración particular. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, entre 0,1 mg y 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es entre 1 mg y 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg y 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es entre 1 mg y 100 mg. Dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosis total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es de 0,01 a 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicho tratamiento se puede prolongar durante una serie de semanas o meses, y en algunos casos años. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado; la edad, peso corporal, estado de salud, sexo y dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular sometida a tratamiento, como entenderán bien los expertos en la técnica.

Una dosis típica puede ser un comprimido de 1 mg a 100 mg o de 1 mg a 300 mg tomados una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación en el tiempo tomada una vez al día y que contiene una cantidad proporcionalmente mayor del ingrediente activo. El efecto de liberación en el tiempo se puede obtener mediante materiales de cápsulas que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para el experto en la técnica. Además, hay que indicar que el especialista clínico o médico sabrá cómo y cuándo empezar, interrumpir o ajustar o terminar el tratamiento junto con la respuesta del paciente individual.

Como se ha mencionado antes, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más de otros fármacos para usar como un medicamento o para usar en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula (I) u otros fármacos pueden tener también utilidad. También está contemplado el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento, así como el uso de una composición para la

fabricación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula (I) u otros fármacos pueden tener también utilidad. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agente farmacéutico adicional. La presente invención también se refiere a dicha combinación para usar como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, a cuyo tratamiento o prevención le afecta o es facilitado por el efecto de inhibidores de PDE10, en particular inhibidores de PDE10A. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto se pueden combinar en una preparación individual junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o puede estar cada uno presente en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos se pretende que ilustren, pero no que limiten el alcance de la invención.

15 Ejemplos

Química

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación.

20 En la presente memoria "ACN" significa acetonitrilo, "DCM" significa diclorometano, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "DIPEA" significa N,N-diisopropiletilamina, "Et₂O" significa éter dietílico, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "iPrOH" significa isopropanol, "THF" significa tetrahidrofurano, "min." significa minutos, "h" significa horas, "LCMS" significa cromatografía líquida /espectrometría de masas, "MeOH" significa metanol, "GCMS" significa cromatografía de gases/ espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "SFC-MS" significa cromatografía de fluidos supercríticos/ espectrometría de masas, "UPLC" significa cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento, "t.a." significa temperatura ambiente, "RP" significa fase inversa, "R_t" significa tiempo de retención (en minutos), "[M+H]⁺" significa la masa protonada de la base libre del compuesto, "[M-H]⁻" significa la masa desprotonada de la base libre del compuesto, "p.f." significa punto de fusión, "i.v." significa intravenosa; "s.c." significa subcutánea; "PCP" significa fenciclidina; "PVC" significa poli(cloruro de vinilo); "Escop." significa escopolamina; "MP-10" significa 2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)-1H-pirazol-3-il]fenoximetil]quinoline; "PQ-10" significa 6,7-dimetoxi-4-[3(R)-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazoline. Isolute® SCX-2 es un cartucho de intercambio catiónico que contiene grupos bencenosulfónico ácido.

35 Las reacciones asistidas por microondas se llevan a cabo en un reactor en modo único: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage).

La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad reactivo. La cromatografía en columna abierta se llevó a cabo en gel de sílice, tamaño de partículas 60 Å, n° de malla = 230-400 (Merck) con técnicas convencionales. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando cartuchos listos para conectar de Merck, en gel de sílice irregular, tamaño de partículas 15-40 μm (columnas ultrarrápidas de fase normal desechables) en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

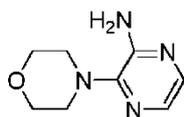
Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se dieron como sigue: $[\alpha]_D^{25}$ (λ, T °C, c g/100ml, disolvente).

45 $[\alpha]_D^{25} = (100\alpha) / (l \times c)$: donde l es el paso de luz en dm y c es la concentración en g/100 ml para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda usada es 589 nm (la línea D del sodio), entonces se puede usar en su lugar el símbolo D. El signo de la rotación (+ o -) debe darse siempre. Cuando se usa esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de rotación. La rotación se da usando grados y no se dan unidades de concentración (se supone que son g/100 ml).

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

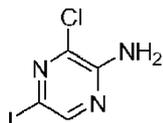
50 3-Morfolin-4-il-pirazin-2-ilamina



Una mezcla de morfolina (37 ml, 433 mmol) y 3-cloro-pirazin-2-ilamina (10,2 g, 79 mmol) se agitó a 120 °C durante 16 h. El exceso de morfolina se evaporó a vacío y el producto bruto se lavó con una disolución de hidróxido amónico al 5%. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio **1** (12 g, 84%) en forma de un sólido blanco. p.f. 158,1-160,4 °C.

5 Ejemplo A2

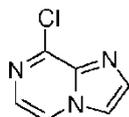
3-Cloro-5-yodo-pirazin-2-ilamina



Se añadió *N*-yodosuccinimida (2,6 g, 11,6 mmol) a una suspensión agitada de 3-cloro-pirazin-2-ilamina (1 g, 7,7 mmol) y ácido trifluoroacético (0,178 ml, 2,32 mmol) en ACN (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. y después se separó por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de tiosulfato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna abierta (sílice; DCM en EtOAc de 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio **2** (1,8 g, 91%) en forma de un sólido blanco. p.f. 158,1-160,4 °C (WRS-2A).

15 Ejemplo A3

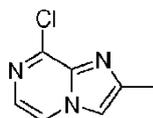
8-Cloro-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadió gota a gota acetal dietílico de bromoacetaldehído (17,4 ml, 115,8 mmol) a una disolución acuosa de ácido bromhídrico al 48% (4,45 ml, 38,6 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h y después se vertió en una suspensión de hidrogenocarbonato sódico (74,5 g, 0,88 mol) en isopropanol (220 ml). La mezcla se agitó durante 30 min adicionales y después se separó por filtración. Se añadió 3-cloro-pirazin-2-ilamina (5 g, 38,6 mmol) al filtrado y la mezcla se agitó a 85 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se suspendió en una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto precipitó en Et₂O para dar el compuesto intermedio **3** (4,1 g, 70%) en forma de un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A4

8-Cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina

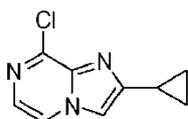


Una mezcla de 3-cloro-pirazin-2-ilamina (48,7 g, 375,8 mmol) y cloroacetona (120 ml, 1504,5 mmol) se agitó a 90 °C durante 16 h en un tubo sellado protegido de la luz. Después de enfriar a t.a., se añadió Et₂O y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con Et₂O adicional, se suspendió en una disolución saturada de carbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto precipitó en Et₂O para dar el compuesto intermedio **4** (43,2 g, 68%) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. p.f. 133,5-138,6 °C (WRS-2A).

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon a partir de los correspondientes precursores de acuerdo con un protocolo análogo a **A4**.

Ejemplo A5

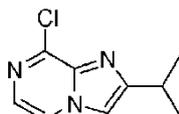
8-Cloro-2-ciclopropil-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir de 3-cloro-pirazin-2-ilamina y 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (obtenida por procedimiento similares a los descritos en Gaudry, M. et al. *Organic Syntheses*. 1976, 55). La precipitación en Et₂O dio el compuesto intermedio **5** en forma de un sólido blanco (85%). p.f. 63,5-66,3 °C (WRS-2A).

5 Ejemplo A6

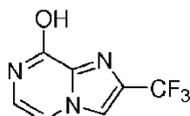
8-Cloro-2-isopropil-imidazo[1,2-a]pirazina



10 A partir de 3-cloro-pirazin-2-ilamina y 2-bromo-1-isopropil-etanona (obtenida por procedimiento similares a los descritos en Gaudry, M.; Marquet, A. *Organic Syntheses*. 1976, 55). La precipitación en Et₂O dio el compuesto intermedio **6** en forma de un sólido marrón pálido (80%).

Ejemplo A7

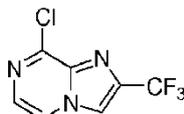
8-Hidroxi-2-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirazina



15 Una mezcla de 3-cloro-pirazin-2-ilamina (0,50 g, 3,86 mmol) y 1-cloro-3,3,3-trifluoroacetona (4 ml, 0,027 mmol) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre DCM y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio **7** (0,31 g, 39%) en forma de un sólido marrón pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A8

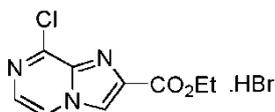
20 8-Cloro-2-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirazina



25 Una mezcla del compuesto intermedio **7** (0,30 g, 1,48 mmol) y *N,N*-dimetilnilina (0,06 ml, 0,0005 mmol) en oxiclورو de fósforo (0,60 ml, 0,004 mmol) se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y después el sólido rojo obtenido se vertió en hielo triturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio **8** (0,31 g, 96%) en forma de un sólido rojo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A9

Éster etílico del ácido 8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico

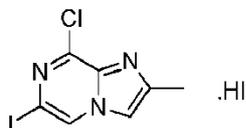


30 Una mezcla de 3-cloro-pirazin-2-ilamina (2,50 g, 19,3 mmol) y bromopiruvato de etilo (2,9 ml, 23,16 mmol) en 1,2-dimetoxietano se agitó a t.a. durante 2,5 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min adicionales. El sólido blanco formado se separó por filtración, se lavó con Et₂O, se suspendió en EtOH y se agitó a t.a. durante 20 h adicionales. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto precipitó en DCM para dar el compuesto intermedio **9** (4,0 g, 92%) en forma de un sólido blanco (.HBr) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo A10

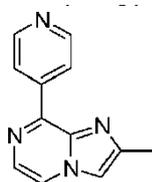
8-Cloro-6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina



- 5 Una mezcla del compuesto intermedio 2 (2,5 g, 9,78 mmol), yoduro sódico (2,93 g, 19,57 mmol) y cloroacetona (4,67 ml, 58,72 mmol) se agitó a 90 °C durante 24 h en un tubo sellado protegido de la luz. Después de enfriar a t.a., se añadió Et₂O y el sólido formado se suspendió en una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna abierta (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 10 (0,85 g, 28%) en forma de un sólido blanco (.HI).

10 Ejemplo A11

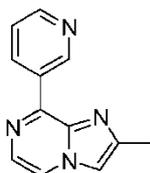
2-Metil-8-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina



- 15 Se añadió acetato de paladio (II) (0,47 g, 2,09 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 4 (5,0 g, 29,83 mmol), ácido 4-piridinaborónico (8,15 g, 59,67 mmol) y trifenilfosfina (0,78 g, 2,98 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (125 ml) y una disolución de carbonato potásico 1,5 M (74,5 ml, 111,87 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y después los disolventes se evaporaron a vacío. La mezcla se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 11 (4,2 g, 53%) en forma de un sólido marrón pálido.
- 20 El siguiente compuesto intermedio se preparó de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A11.

Ejemplo A12

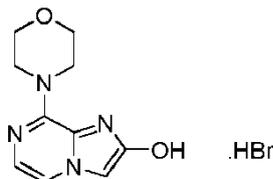
2-Metil-8-piridin-3-ilimidazo[1,2-a]pirazina



- 25 A partir del compuesto intermedio 4 y ácido 3-piridinaborónico. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 1/99) dio el compuesto intermedio 12 en forma de un sólido marrón pálido (63%).

Ejemplo A13

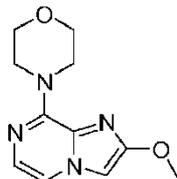
8-Morfolin-4-ilimidazo[1,2-a]pirazin-2-ol



- 30 Se añadió ácido bromoacético (5,55 g, 39,9 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 1 (6,0 g, 33,3 mmol) en isopropanol (48 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h y el sólido formado se separó por filtración para dar el compuesto intermedio 13 (7,7 g, 77%) en forma de un sólido marrón pálido (.HBr).

Ejemplo A14

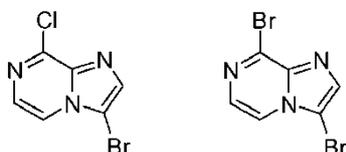
2-Metoxi-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 5 Se añadió carbonato de cesio a una disolución agitada de yodometano (1,24 ml, 19,92 mmol) y el compuesto intermedio 13 (4,0 g, 13,28 mmol) en DMF (150 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 14 (1,38 g, 39%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo A15

Mezcla de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina y 3,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina



- 10 Se añadió *N*-bromosuccinimida (2,0 g, 11,6 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 3 (1,78 g, 11,58 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y después se diluyó con DCM adicional y se lavó con una disolución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío para dar una mezcla 72/28 de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina y 3,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (compuesto intermedio 15) (5,89 g, 99%) en forma de sólido blanco.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A15.

Ejemplo A16

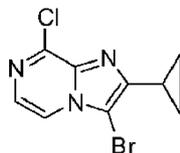
3-Bromo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina



- 20 A partir del compuesto intermedio 4. La precipitación en Et₂O dio el compuesto intermedio 16 en forma de un sólido blanco (99%).

Ejemplo A17

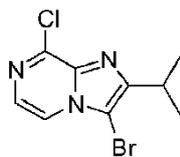
3-Bromo-8-cloro-2-ciclopropil-imidazo[1,2-a]pirazina



- 25 A partir del compuesto intermedio 5. La precipitación en Et₂O dio el compuesto intermedio 17 en forma de un sólido blanco (73%).

Ejemplo A18

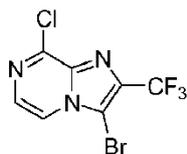
3-Bromo-8-cloro-2-isopropil-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 6. La precipitación en Et₂O dio el compuesto A18 en forma de un sólido blanco (99%).

Ejemplo A19

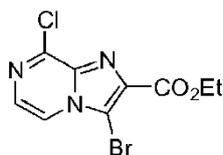
- 5 3-Bromo-8-cloro-2-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 8. Cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 20/80) dio el compuesto intermedio 19 en forma de un sólido blanco (73%).

Ejemplo A20

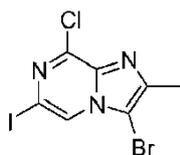
- 10 Éster etílico del ácido 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



A partir del compuesto intermedio 9. La precipitación en Et₂O dio el compuesto intermedio 20 en forma de un sólido blanco (83%).

Ejemplo A21

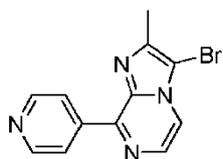
- 15 3-Bromo-8-cloro-6-yodo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 10. Cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano (de 0/100 a 40/60) dio el compuesto intermedio 21 en forma de un sólido blanco (83%).

Ejemplo A22

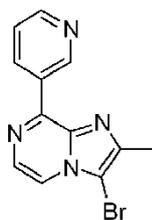
- 20 3-Bromo-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 11. La precipitación en Et₂O dio el compuesto intermedio 22 en forma de un sólido marrón pálido (86%).

Ejemplo A23

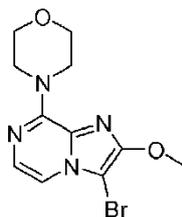
- 25 3-Bromo-2-metil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 12. La precipitación en Et₂O dio el compuesto intermedio 23 en forma de un sólido marrón pálido (89%).

Ejemplo A24

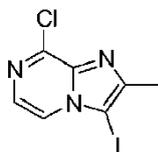
5 3-Bromo-2-metoxi-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 14. Cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 10/90) dio el compuesto intermedio 24 en forma de un sólido blanco (86%).

Ejemplo A25

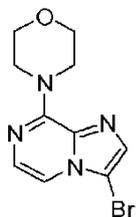
10 3-Yodo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadió *N*-yodosuccinimida (14,1 g, 62 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 4 (9,58 g, 57 mmol) en una mezcla de DCM y acético ácido a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a t.a. y después se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM adicional y se lavó con una disolución saturada de carbonato sódico y tiosulfito sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto precipitó en éter diisopropílico para dar el compuesto intermedio 25 (16 g, 97%) en forma de un sólido marrón pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A26

3-Bromo-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

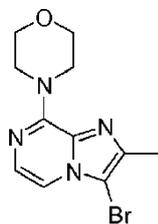


Se añadió morfolina (2,0 ml, 23,2 mmol) a una disolución agitada de una mezcla 72/28 de 3-bromo-8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina y 3,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (compuesto intermedio 15) (5,9 g, 11,6 mmol) y DIPEA (1,93 ml, 13,9 mmol) en ACN (54 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 7 h y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto precipitó en Et₂O para dar el compuesto intermedio 26 (2,79 g, 85%) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A26.

Ejemplo A27

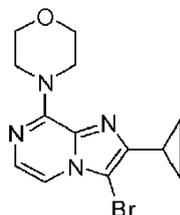
3-Bromo-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



5 A partir del compuesto intermedio 16. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en EtOAc 50/50) dio el compuesto intermedio 27 en forma de un sólido blanco (71%). p.f. 159,3-159,8 °C (WRS-2A).

Ejemplo A28

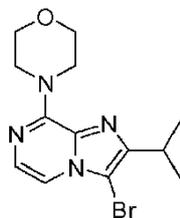
3-Bromo-2-ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



10 A partir del compuesto intermedio 17. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 1/99 a 2/98) dio el compuesto intermedio 28 en forma de un sólido marrón pálido (48%).

Ejemplo A29

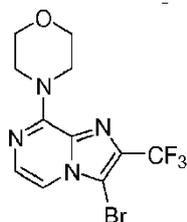
3-Bromo-2-isopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



15 A partir del compuesto intermedio 18. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 1/99 a 2/98) dio el compuesto intermedio 29 en forma de un sólido marrón pálido (51%).

Ejemplo A30

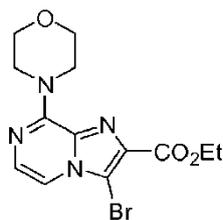
3-Bromo-8-morfolin-4-il-2-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirazina



20 A partir del compuesto intermedio 19. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 10/90) dio el compuesto intermedio 30 en forma de un sólido blanco (99%).

Ejemplo A31

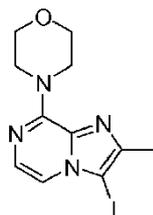
Éster etílico del ácido 3-bromo-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



A partir del compuesto intermedio 20. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 50/50) dio el compuesto intermedio 31 en forma de un sólido blanco (99%).

Ejemplo A32

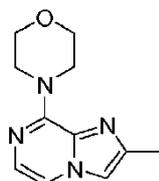
5 3-Yodo-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 25. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 10/90) dio el compuesto intermedio 32 en forma de un sólido blanco (87%). p.f. 135,3-136,7 °C (WRS-2A).

Ejemplo A33

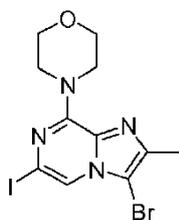
10 2-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 4. 160 °C, 30 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 1/99) dio el compuesto intermedio 33 en forma de un sólido blanco (51 %).

15 Ejemplo A34

3-Bromo-6-yodo-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

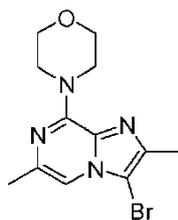


A partir del compuesto intermedio 21. 160 °C, 30 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en de DCM 0/100 a 1/99) dio el compuesto intermedio 34 en forma de un sólido blanco (83%). p.f. 181,2-182,1 °C (WRS-2A).

20

Ejemplo A35

3-Bromo-2,6-dimetil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

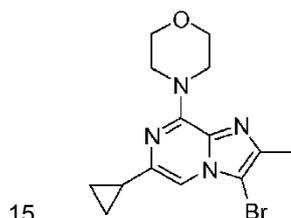


Se añadió gota a gota una disolución de metil-litio 1,6 M en THF (2,66 ml, 4,25 mmol) se añadió a una disolución de cloruro de indio (III) (0,35 g, 1,59 mmol) en THF (35 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar a t.a. La disolución blanco pálido de trimetilindio obtenida se transfirió mediante cánula a una disolución agitada del compuesto intermedio 34 (1,5 g, 3,55 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,21 g, 0,18 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM de 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 35 (0,86 g, 78%) en forma de un sólido blanco.

El siguiente compuesto intermedio se preparó de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A35.

Ejemplo A36

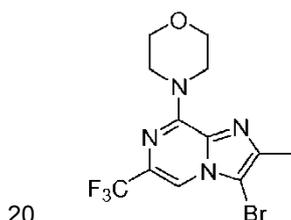
3-Bromo-6-ciclopropil-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 34 y bromuro de ciclopropilmagnesio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 0/100 a 30/70) dio el compuesto intermedio 36 en forma de un sólido blanco (68%).

Ejemplo A37

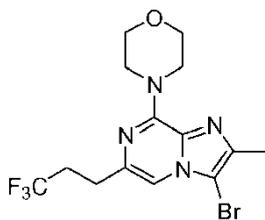
3-Bromo-2-metil-6-trifluorometil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadieron yoduro de cobre (I) (0,18 g, 0,95 mmol) y éster metílico del ácido fluorosulfonil(difluoro)acético (0,12 ml, 0,95 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 34 (0,20 g, 0,47 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y después se diluyó con Et₂O y se lavó con una disolución saturada de hidróxido amónico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 37 (0,15 g, 60%) en forma de un sólido marrón pálido.

Ejemplo A38

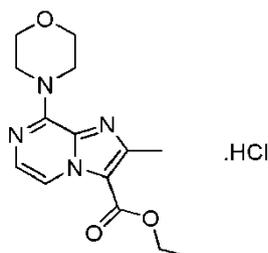
3-Bromo-2-metil-8-morfolin-4-il-6-(3,3,3-trifluoro-propil)-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadió 1,2-dibromoetano (0,04 ml, 0,51 mmol) a una suspensión agitada de zinc (0,45 g, 6,82 mmol) en DMF (3,5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno y se añadió después clorotrimetilsilano (0,013 ml, 0,102 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min adicionales, y después se añadió
 5 gota a gota una disolución de 3-yodo-1,1,1-trifluoropropano en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2,5 h y la disolución resultante se transfirió mediante jeringa a un segundo matraz cargado con compuesto intermedio 34 (0,144 g, 0,34 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,024 g, 0,034 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h y después se dejó enfriar a t.a. Se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 38 (0,07 g, 52%) en forma de un sólido marrón pálido.

Ejemplo A39

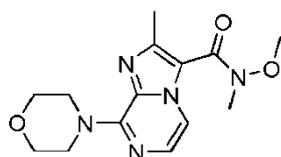
15 Éster etílico del ácido 2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxílico



Una mezcla del compuesto intermedio 1 (2 g, 11,1 mmol) y 2-cloroacetoacetato de etilo (7,7 ml, 55,5 mmol) en EtOH (8 ml) se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con Et₂O. El sólido formado se separó por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto intermedio 39 (2,98 g, 82%) en forma de un sólido blanco (.HCl).

Ejemplo A40

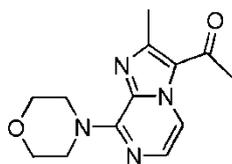
Metoximetil-amida del ácido 2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxílico



Una disolución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (10,33 ml, 20,67 mmol) se añadió a lo largo de 15 min a una suspensión agitada del compuesto intermedio 39 (2 g, 6,89 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,1 g, 10,33 mmol) en una mezcla de THF (15 ml) y DCM (8 ml) a -20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 1 h y después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadieron hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1 g, 10,33 mmol) y una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (10 ml) adicionales. La mezcla se agitó a -20 °C durante 5 min, se dejó calentar a t.a. y después se agitó durante 5 h adicionales. La mezcla se enfrió a -10 °C y se añadió una disolución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 40 (1,43 g, 68%) en forma de un sólido rosa.

Ejemplo A41

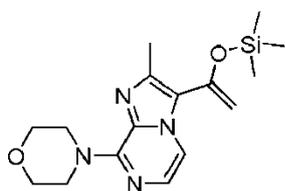
35 1-(2-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-etanon



5 Se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (4,3 ml, 5,96 mmol) se añadió a una disolución agitada del compuesto intermedio 40 (1,4 g, 4,59 mmol) en THF (30 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a t.a. y después se agitó durante 16 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 41 (1,1 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo A42

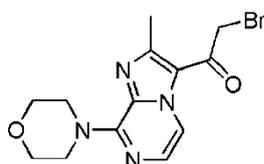
10 2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-imidazo[1,2-a]pirazina



15 Se añadieron trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,23 ml, 12,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,84 ml, 16,3 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 41 (0,8 g, 3,1 mmol) en DCM (12 ml). La mezcla se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h, se dejó calentar a t.a. y después se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla se repartió entre una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico fría y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 42 (0,99 g, 97%) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A43

2-Bromo-1-(2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-etanona



20 Se añadieron *N*-bromosuccinimida (0,224 g, 1,26 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (0,192 g, 2,29 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 42 (0,38 g, 1,14 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y después se diluyó con Et_2O y se extrajo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico fría. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 43 (0,26 g, 67%) en forma de un sólido amarillo pálido.

25

Ejemplo A44

1-Bromo-3-metoxi-3-metil-butano



30 Se añadió trifenilfosfina (12,3 g, 47,0 mmol) a una disolución agitada de 3-metoxi-3-metil-butan-1-ol (4 ml, 31,3 mmol) y tetrabromuro de carbono (15,6 g, 47,0 mmol) en DCM (300 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h y después se añadió una disolución de tiosulfato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se trituró con Et_2O , se separó por filtración y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; éter de petróleo en DCM de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 44 (2,1 g, 37%).

35

Ejemplo A45

3-Metoxi-3-metil-1-yodobutano

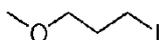


5 Se añadió yoduro de cesio (2,9 g, 19,3 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 44 (1,4 g, 7,7 mmol) en acetona seca (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h y después se separó por filtración. El filtrado se evaporó con cuidado a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 45 (1,7 g, 81%).

El siguiente compuesto intermedio se preparó de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A45.

Ejemplo A46

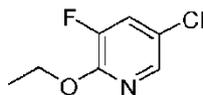
10 1-Yodo-3-metoxi-propano



A partir del 1-bromo-3-metoxi-propano. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM) dio el compuesto intermedio 46 en forma de un aceite incoloro (84%).

Ejemplo A47

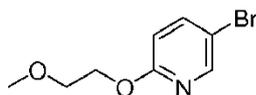
15 5-Cloro-2-etoxi-3-fluoro-piridina



20 Una disolución de 5-cloro-2,3-difluoro-piridina en EtOH se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 47 (1,64 g, 99%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo A48

5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-piridina



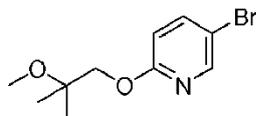
25 Se añadió gota a gota 2-metoxi-etanol (3,08 ml, 39 mmol) a una suspensión agitada de una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceites minerales (1,46 g, 36,4 mmol) en DMSO (50 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y después se añadió 5-bromo-2-cloro-piridina (5 g, 26 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y después se diluyó con heptano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano de 30/70 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 48 (4,55 g, 75%) en forma de un aceite incoloro.

30

El siguiente compuesto intermedio se preparó de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A48.

Ejemplo A49

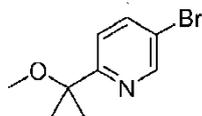
5-Bromo-2-(2-metoxi-2-metil-propoxi)-piridina



35 A partir de 2-metoxi-2-metil-propanol (obtenido por procedimientos similares a los descritos en, Morel, P. documento US 2008102028 A1) y 5-bromo-2-cloro-piridina. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano de 50/50 a 70/30) dio el compuesto intermedio 49 en forma de un aceite incoloro (75%).

Ejemplo A50

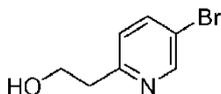
5-Bromo-2-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridina



Una disolución de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-propan-2-ol (0,50 g, 2,3 mmol) (obtenido por un procedimiento similar a los descritos en, Wang, X.; et al. *Tetrahedron Lett*, 2000, 4335) en THF (12 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceites minerales (0,440 mg, 11,1 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y después se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (0,55 ml, 9,95 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 días y después se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 50 (0,4 g, 69%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A51

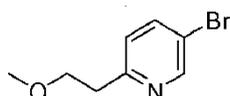
2-(5-Bromo-piridin-2-il)-etanol



Se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio 2,5 M en pentano (6,97 ml, 17,44 mmol) a una disolución de DIPEA (3,29 ml, 23,25 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se enfrió a -78 °C y después se añadió una disolución de 5-bromo-2-metilpiridina (2,0 g, 11,63 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h adicionales y después se añadió gota a gota DMF (8,5 g, 116,26 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, a 0 °C durante 30 min y finalmente se dejó calentar a t.a. Se añadieron MeOH (25 ml) y borohidruro sódico (0,439 g, 11,6 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min adicionales. Se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 51 (2,8 g, 87%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A52

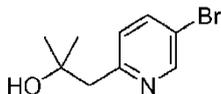
5-Bromo-2-(2-metoxi-etil)-piridina



Una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceites minerales, (0,43 g, 11,1 mmol) se añadió en porciones a una disolución agitada del compuesto intermedio 51 (2,8 g, 10,1 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a t.a. durante 16 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto 52 (0,9 g, 41 %) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A53

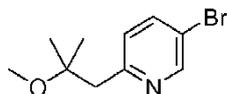
1-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propan-2-ol



Una disolución de n-butil-litio 2,5 M en pentano (8,37 ml, 20,9 mmol) se añadió gota a gota a una disolución agitada de DIPEA (3,45 ml, 24,4 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota a una disolución de 5-bromo-2-picolina (3,0 g, 17,4 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y después se añadió gota a gota acetona (3,85 ml, 52,3 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min y después se añadió una disolución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 53 (1,75 g, 43%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A54

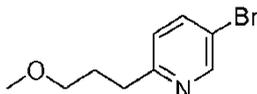
5-Bromo-2-(2-metoxi-2-metil-propil)-piridina



- 5 Una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceites minerales (2,36 g, 58,9 mmol) se añadió en porciones a una disolución agitada del compuesto intermedio 53 (2,36 g, 58,9 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió yodometano (3,67 ml, 58,9 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h y después se añadieron suspensión de hidruro sódico al 60% en aceites minerales (2,36 g, 58,9 mmol) y yodometano (3,67 ml, 58,9 mmol) adicionales. La mezcla se agitó a t.a. durante 3h y después los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se diluyó con DCM y se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico y una
- 10 disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 54 (6,90 g, 53%).

Ejemplo A55

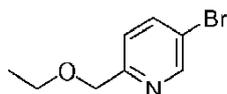
- 15 5-Bromo-2-(1-metoxi-propil)-piridina



- Se añadió 1,2-dibromoetano (0,237 ml, 2,75 mmol) a una suspensión agitada de zinc (3,6 g, 54,99 mmol) en DMF seca (40 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno y después se dejó calentar a t.a. Se añadió clorotrimetilsilano (0,09 ml, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 46 (5,5 g, 27,5 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2,5 h. Se dejó que el exceso de cinc se depositara durante 1 h y el líquido sobrenadante se transfirió mediante cánula a una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,17 g, 9,17 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,212 g, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno, y después los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se repartió entre DCM y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 55 (1,4 g, 66%).
- 20
- 25

Ejemplo A56

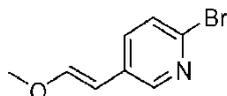
5-Bromo-2-etoximetil-piridina



- 30 Una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceites minerales (0,073 g, 3,19 mmol) se añadió a una disolución agitada de 5-bromo-2-(hidroximetil)piridina (0,5 g, 2,66 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió yodoetano (0,498 g, 3,19 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h y después se diluyó con Et₂O y se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico en agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 56 (0,520 g, 90%) en forma de un aceite incoloro.
- 35

Ejemplo A57

2-Bromo-5-(2-metoxi-vinil)-piridina

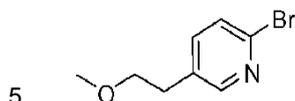


- 40 Una disolución de n-butil-litio en hexanos 2,5 M (9,94 ml, 24,8 mmol) se añadió gota a gota a una disolución agitada del cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (8,51 g, 24,8 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C y después se añadió lentamente 6-bromonicotinaldehído (3,3 g, 17,7 mmol) a la mezcla roja. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h y después se diluyó con Et₂O y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en

columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 57 (2,8 g, 73%) como una mezcla 57/43 de isómeros *E* y *Z*.

Ejemplo A58

2-Bromo-5-(2-metoxi-etil)-piridina

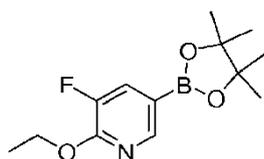


Una disolución del compuesto intermedio 57 (2,3 g, 10,7 mmol) en EtOH (100 ml) se hidrogenó en un reactor H-cube (1,5 ml/min., cartucho largo de Rh/C al 5%, modo H₂ completo, 70 °C, 3 ciclos). El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano y DCM de 0/50/50 a 0/0/100 a 20/0/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 58 (0,48 g, 21%) en forma de un aceite incoloro.

10

Ejemplo A59

2-Etoxi-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina

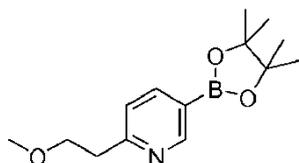


Se añadieron acetato de paladio (II) (0,021 g, 0,094 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,115 g, 0,28 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 47 (1,64 g, 9,36 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (7,13 g, 28,08 mmol) y fosfato de potasio (1,99 g, 9,36 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h en atmósfera de nitrógeno y después a 85 °C durante 4 h adicionales. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 59 (1,8 g, 72%).

20

Ejemplo A60

2-(2-Metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



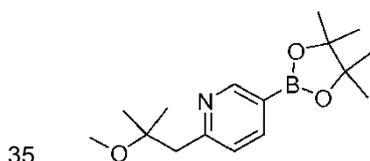
Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,061 g, 0,083 mmol) a una suspensión agitada del compuesto intermedio 52 (0,6 g, 2,77 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,846 g, 3,33 mmol) y acetato de potasio (0,817 g, 8,33 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (9 ml) y DMF (1,2 ml). La mezcla se agitó a 150 °C durante 40 min, en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 60 (1,1 g, 64%, 43% de pureza) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A60.

Ejemplo A61

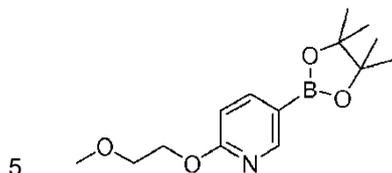
2-(2-Metoxi-2-metil-propil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del compuesto intermedio 54 y DMSO como disolvente a 80 °C durante 4 h. La extracción con heptano dio el compuesto intermedio 61 en forma de un aceite incoloro (17%).

Ejemplo A62

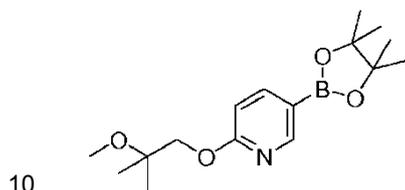
2-(2-Metoxi-etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del compuesto intermedio 48 y DMSO como disolvente a 80 °C durante 4 h. La extracción con heptano dio el compuesto intermedio 62 en forma de un aceite incoloro (93%).

Ejemplo A63

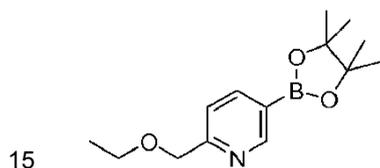
2-(2-Metoxi-2-metil-propoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del compuesto intermedio 49 y DMSO como disolvente a 80 °C durante 4 h. La extracción con heptano dio el compuesto intermedio 63 en forma de un aceite incoloro (97%).

Ejemplo A64

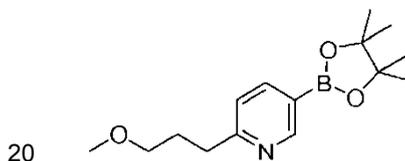
2-Etoximetil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del compuesto intermedio 55 y DMSO como disolvente, 80 °C 4 h. La extracción con heptano dio el compuesto intermedio 64 en forma de un aceite incoloro (84%).

Ejemplo A65

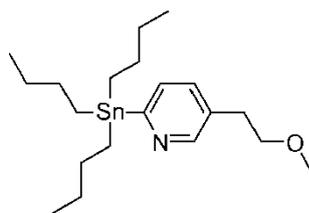
2-(1-Metoxi-propil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del compuesto intermedio 55. La extracción con heptano dio el compuesto intermedio 65 en forma de un aceite incoloro (10%).

Ejemplo A66

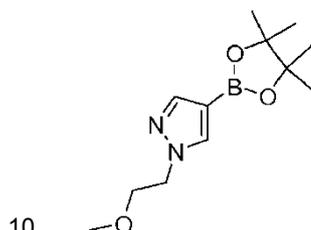
5-(2-Metoxi-etil)-2-tributylestannanil-piridina



5 Una disolución de n-butil-litio 2,5 M en hexanos (1,1 ml, 2,72 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 58 (0,245 g, 1,13 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1h y después se añadió lentamente cloruro de tributilestaño (0,74 ml, 2,72 mmol). La mezcla se dejó calentar a t.a. a lo largo de 1 h y después se añadió una disolución saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo con Et₂O y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 66 (0,72 g, > 100%) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A67

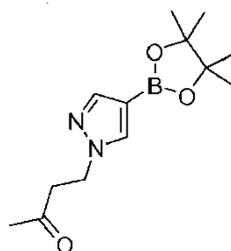
1-(2-Metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



15 Se añadió éter de 2-cloroetilo y metilo (0,050 ml, 0,63 mmol) a una disolución agitada del 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,0 g, 25,77 mmol) y carbonato de cesio (12,59 g, 38,65 mmol) en DMF (27 ml). La mezcla se agitó a 160 °C durante 30 min con irradiación de microondas y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 67 (4,6 g, 72%) en forma de un aceite amarillo pálido.

Ejemplo A68

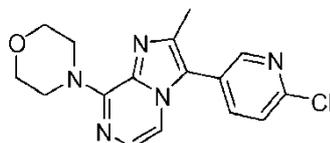
4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-butan-2-ona



25 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,77 ml, 5,15 mmol) a una disolución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2 g, 10,31 mmol) y metilvinilcetona (1,08 g, 15,46 mmol) en ACN (50 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 días y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 20/80) para dar el compuesto intermedio 68 (1,8 g, 41%, 79% de pureza) en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A70

3-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



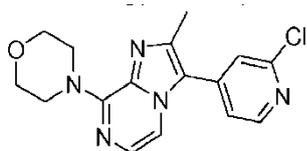
Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,5 g, 1,3 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 32

- 5 (11,5 g, 33,42 mmol) y ácido 2-cloropiridina-5-borónico (6,1 g, 38,76 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (200 ml) y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno, y después se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,35 g, 0,3 mmol) y ácido 2-cloropiridina-5-borónico (0,6 g, 2,8 mmol) adicionales. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h adicionales y después se concentró a vacío y se repartió entre DCM, agua y una disolución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto precipitó en MeOH para dar el compuesto intermedio 70 (10,3 g, 93%) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A70.

Ejemplo A71

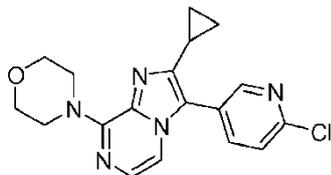
- 10 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 32 y ácido 2-cloropiridina-4-borónico. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 80/20) dio el compuesto intermedio 71 en forma de un sólido blanco (83%).

Ejemplo A72

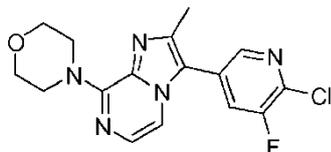
- 15 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 28 y ácido 2-cloropiridina-5-borónico. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc) dio el compuesto intermedio 72 en forma de un sólido blanco (63%).

Ejemplo A73

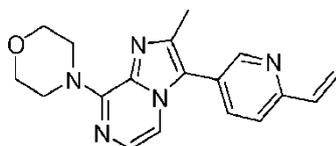
- 20 3-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 25 Una mezcla del compuesto 143 (0,1 g, 0,28 mmol) y oxiclورو de fósforo (0,26 ml, 2,8 mmol) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 73 (75 mg, 77%) en forma de un sólido marrón pálido.

Ejemplo A74

2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(6-vinil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



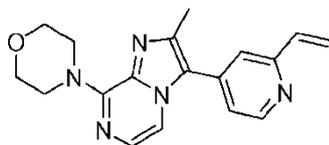
- 30 Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,623 g, 0,54 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 70 (8,9 g, 26,99 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (5,91 ml, 35,08 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (60 ml) y una disolución saturada de carbonato sódico (30 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno y después se diluyó con DCM y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en

columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 74 (7,8 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo A74.

5 Ejemplo A75

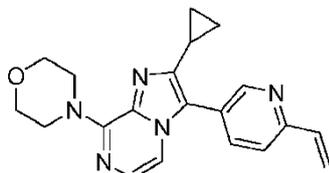
2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(2-vinil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 71. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 20/80 a 70/30) dio el compuesto intermedio 75 en forma de un sólido blanco.

10 Ejemplo A76

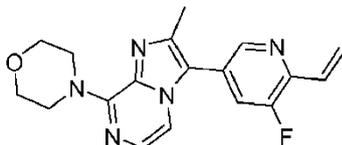
2-Ciclopropil-8-morfolin-4-il-3-(6-vinil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 72. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc) dio el compuesto intermedio 76 en forma de un sólido blanco (60%).

15 Ejemplo A77

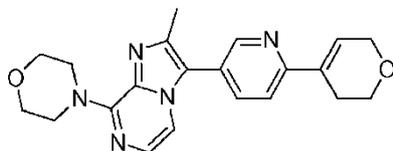
3-(5-Fluoro-6-vinil-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 73. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc) dio el compuesto intermedio 77 en forma de un sólido blanco (96%).

20 Ejemplo A78

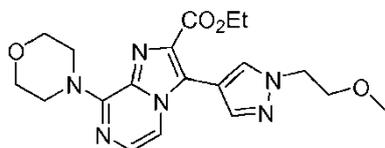
3-[6-(3,6-Dihidro-2H-pirán-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,32 g, 0,28 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 70 (3 g, 9,1 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (2,87 g, 13,65 mmol) (obtenido por procedimiento similares a los descritos en Qiu, Y. et al. documento WO 2004075846 A2) en una mezcla de 1,4-dioxano (30 ml) y una disolución saturada de carbonato sódico (15 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno y después se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 78 (4,5 g, 99%) en forma de un sólido blanco.

30 Ejemplo A79

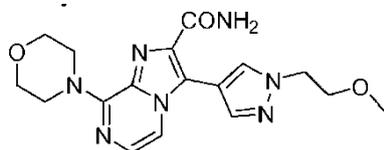
Éster etílico del ácido 3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



Se añadió acetato de paladio (0) (0,043 g, 0,189 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 31 (0,96 g, 2,7 mmol) y el compuesto intermedio 67 (1,36 g, 5,40 mmol) en 1,4-dioxano (48 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM de 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó por RP HPLC (tampón de disolución de formiato amónico al 0,1%/hidróxido amónico a pH 9 en ACN de 80/20 a 0/100) para dar el compuesto intermedio 79 (0,31 g, 28%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo A80

Amida del ácido 3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico

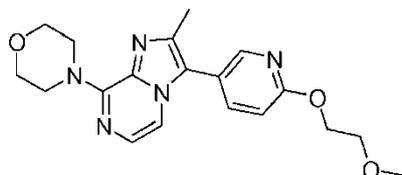


El compuesto intermedio 79 (0,3 g, 0,75 mmol) se disolvió en una disolución de hidróxido amónico (5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio 80 (0,31 g, 28%) en forma de un sólido blanco.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

3-[6-(2-Metoxi-etoxi)-piridin-3-il-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo [1,2-a]pirazina

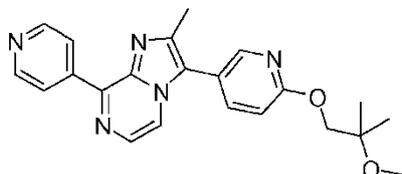


Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,058 g, 0,050 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 27 (0,30 g, 1,0 mmol) y compuesto intermedio 62 (0,42 g, 1,51 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y una disolución saturada de carbonato sódico (5 ml). La mezcla se agitó a 140 °C durante 20 min en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de microondas. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron a vacío y se trituraron con Et₂O para dar el compuesto 1 (0,16 g, 43%) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo B1.

Ejemplo B2

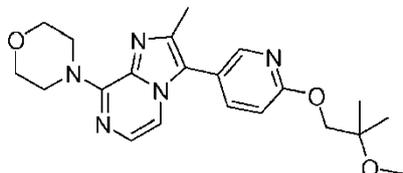
3-[6-(2-Metoxi-2-metil-propoxi)-piridin-3-il]-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 22 y compuesto intermedio 63. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 3/97) y cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 40/60 a 100/0) dieron el compuesto 2 en forma de un sólido blanco (44%).

Ejemplo B3

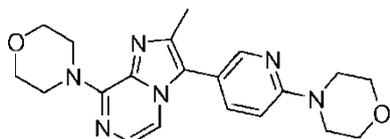
- 5 3-[6-(2-Metoxi-2-metil-propoxi)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 27 y compuesto intermedio 63 a 140°C durante 20 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 5/95) y liofilización dieron el compuesto 3 en forma de un sólido blanco (42%).

- 10 Ejemplo B4

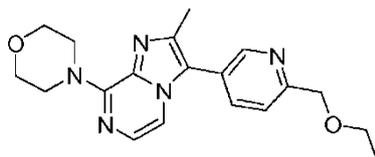
2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



- 15 A partir del compuesto intermedio 27 y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]morfolina disponible en el mercado a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 2/98) dieron el compuesto 4 en forma de un sólido marrón pálido (89%).

Ejemplo B5

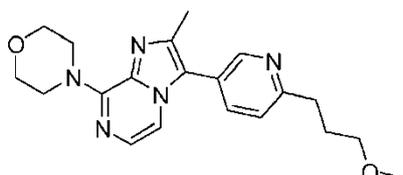
3-(6-Etoximetil-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 20 A partir del compuesto intermedio 27 y compuesto intermedio 64 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 0/100 primero) y RP HPLC (tampón de disolución de formiato amónico al 0,1%/hidróxido amónico a pH 9 en EtOAc de 80/20 a 0/100) dieron el compuesto 5 en forma de un sólido blanco (48%).

Ejemplo B6

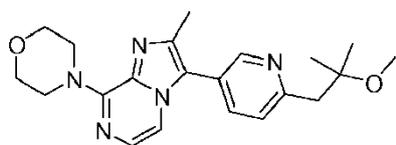
- 25 3-[6-(3-Metoxi-propil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 27 y compuesto intermedio 65 a 150°C durante 20 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 50/50 a 20/80) dieron el compuesto 6 en forma de un sólido blanco (11%).

- 30 Ejemplo B7

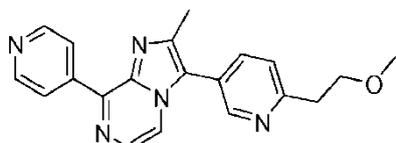
3-[6-(2-Metoxi-2-metil-propil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 5 A partir del compuesto intermedio 27 y compuesto intermedio 61 a 140°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 50/50 a 80/20), cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 2/98) y la precipitación en heptano dieron el compuesto 7 en forma de un sólido blanco (71%).

Ejemplo B8

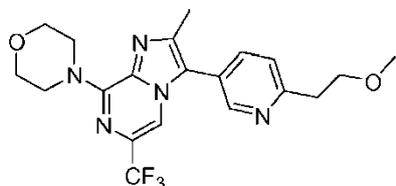
3-[6-(2-Metoxi-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 10 A partir del compuesto intermedio 22 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 2/98) y la precipitación en Et₂O dieron el compuesto 8 en forma de un sólido blanco (90%).

Ejemplo B9

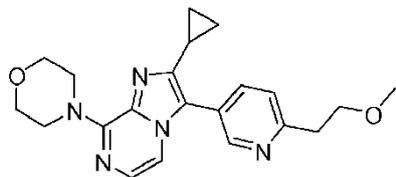
3-[6-(2-Metoxi-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirazina



- 15 A partir del compuesto intermedio 37 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 100/0) y trituración con éter diisopropílico dieron el compuesto 9 en forma de un sólido blanco (41%).

Ejemplo B10

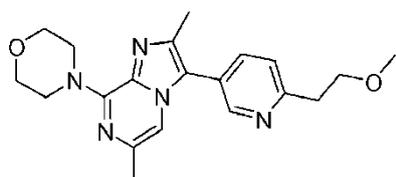
2-Ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-etil)-piridin-3-il]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 20 A partir del compuesto intermedio 28 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 4/96) y precipitación con Et₂O dieron el compuesto 10 en forma de un sólido marrón (43%).

Ejemplo B11

- 25 3-[6-(2-Metoxi-etil)-piridin-3-il]-2,6-dimetil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

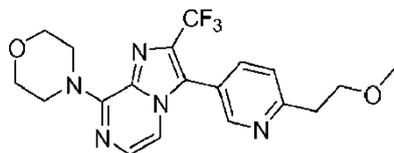


- A partir del compuesto intermedio 35 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 30 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 4/96) dieron el compuesto 11 en forma

de un sólido blanco (82%).

Ejemplo B 12

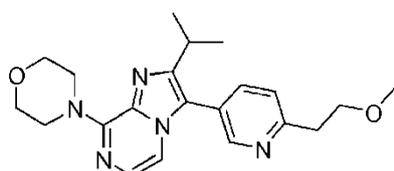
3-[6-(2-Metoxi-etil)-piridin-3-il]-8-morfolin-4-il-2-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirazina



- 5 A partir del compuesto intermedio 30 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc y disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 3/0,3/96,7), cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 0,5/99,5) y liofilización dieron el compuesto 12 en forma de un sólido blanco (50%).

Ejemplo B13

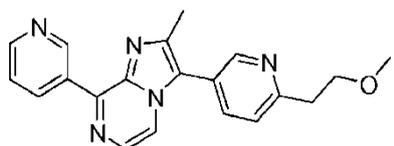
- 10 2-Isopropil-3-[6-(2-metoxi-etil)-piridin-3-il]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 15 A partir del compuesto intermedio 29 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 2/98) y filtración a través de un cartucho Isolute® SCX-2 y elución mediante una disolución de amoníaco en MeOH 7 M dieron el compuesto 13 en forma de un jarabe transparente (52%).

Ejemplo B14

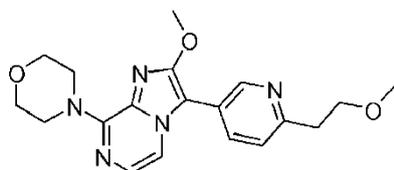
3-[6-(2-Metoxi-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 20 A partir del compuesto intermedio 23 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 1/99 primero, después EtOAc en DCM de 0/100 a 100/0) y la precipitación en Et₂O dieron el compuesto 14 en forma de un sólido blanco (48%).

Ejemplo B15

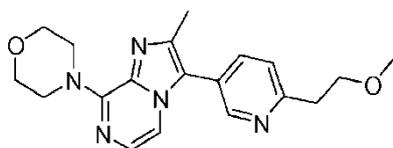
2-Metoxi-3-[6-(2-metoxi-etil)-piridin-3-il]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 25 A partir del compuesto intermedio 24 y compuesto intermedio 60 a 150°C durante 15 min y con irradiación de microondas. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 2/98), cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 30/70 a 100/0) y liofilización, dieron el compuesto 15 en forma de un sólido marrón (50%).

30 Ejemplo B16

3-[6-(2-Metoxi-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

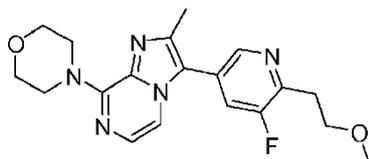


Se añadió hidrogenosulfato potásico (12 g, 88,13 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 74 (6 g, 18,67 mmol) en MeOH (120 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 días y después se vertió en una disolución saturada de carbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna abierta (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 1,5/98,5). Las fracciones impuras se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas combinadas se recogieron, se evaporaron a vacío y se trituraron con heptano para dar el compuesto 16 (4,13 g, 63%) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes productos se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo B16.

Ejemplo B17

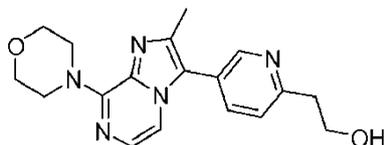
3-[5-Fluoro-6-(2-metoxi-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 77. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 70/30) dieron el compuesto 17 en forma de un sólido blanco (87%).

Ejemplo B18

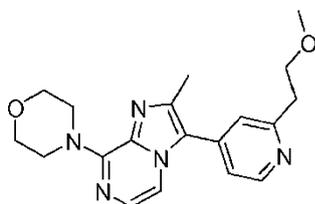
2-[5-(2-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-piridin-2-il]-etanol



A partir del compuesto intermedio 74 y agua. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM 3/97) y cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en EtOAc de 0/100 a 2/98) dieron el compuesto 18 en forma de un sólido blanco (18%).

Ejemplo B19

3-[2-(2-Metoxi-etil)-piridin-4-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

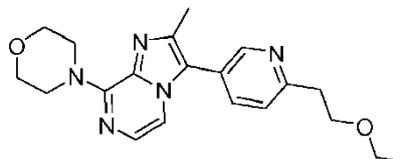


Se añadió metóxido sódico (0,22 g, 4,04 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 75 (0,23 g, 0,67 mmol) en MeOH (8 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h en un tubo sellado y después se vertió en una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M y EtOAc en DCM de 0/50/50 a 10/90/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 19 (2,65 g, 80%) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo B19.

Ejemplo B20

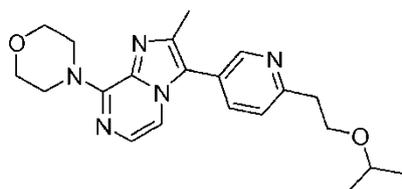
3-[6-(2-Etoxi-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 5 A partir del compuesto intermedio 74 y etóxido sódico. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 50/50 a 0/100), cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM 2/98) y la precipitación en heptano, dieron el compuesto 20 en forma de un sólido blanco (47%).

Ejemplo B21

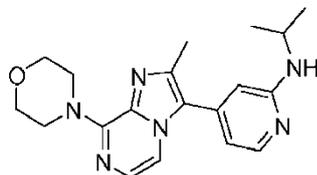
3-[6-(2-Isopropoxi-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 10 A partir del compuesto intermedio 74 e isopropóxido sódico. La cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 100/0) y la precipitación en heptano dieron el compuesto 21 en forma de un sólido blanco (25%).

Ejemplo B22

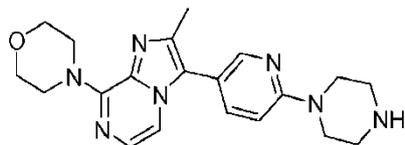
Isopropil-[4-(2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-piridin-2-il]-amina



- 15 Se añadieron acetato de paladio (II) (0,009 g, 0,038 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,036 g, 0,057 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 71 (0,25 g, 0,76 mmol), *N,N*-isopropilamina (0,5 ml, 5,84 mmol) y carbonato de cesio (0,62 g, 1,91 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h y después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se extrajo con agua y salmuera y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron a vacío y se cristalizaron en Et₂O/éter diisopropílico para dar el compuesto 22 (0,115 g, 42%) en forma de un sólido blanco.
- 20

Ejemplo B23

2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]pirazina

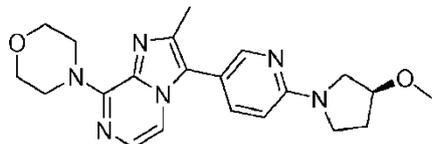


- 25 Una mezcla del compuesto intermedio 70 (0,3 g, 0,91 mmol) y piperazina (0,314 g, 3,64 mmol) se agitó a 120 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua y una disolución de hidróxido sódico 1 N. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 3/97) y por RP HPLC (tampón de disolución de formiato amónico al 0,1%/hidróxido amónico a pH 9 en ACN de 80/20 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron y el producto bruto se trituró con éter diisopropílico para dar
- 30

el compuesto 23 (0,074 g, 22%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B24

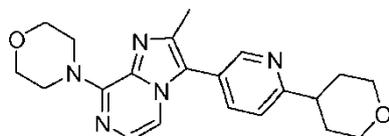
(S)-3-[6-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 5 Una mezcla del compuesto intermedio 70 (0,15 g, 0,45 mmol) y (S)-3-hidroxipirrolidina (0,159 g, 1,82 mmol) se agitó a 120 °C durante 3 h y después la mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se disolvió en THF (3 ml) y se añadió una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceites minerales (0,020 g, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 min y después se añadió yodometano (0,07 g, 0,49 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 días
- 10 adicionales y después se extrajo con una disolución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 2/98 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 24 (0,033 g, 19%) en forma de un sólido blanco.

15 Ejemplo B25

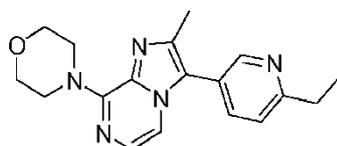
2-Metil-8-morfolin-4-il-3-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]pirazina



- 20 Se añadió paladio sobre carbón al 10% (1,69 g) a una suspensión del compuesto intermedio 78 (6 g, 15,9 mmol) y formiato amónico (5,01 g, 79,48 mmol) en MeOH (60 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó a vacío. El producto bruto se suspendió en DCM y se extrajo con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se trituró con éter diisopropílico para dar el compuesto 25 (2,9 g, 48 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B26

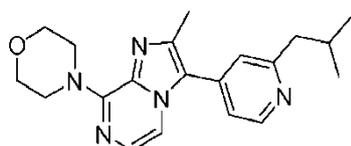
- 25 3-(6-Etil-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- 30 Se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,042 g) a una suspensión del compuesto intermedio 74 (0,25 g, 0,78 mmol) en una mezcla de EtOH (3 ml), EtOAc (2 ml) y DCM (1 ml). La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a t.a. durante 16 h y después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y se trituraron con Et₂O para dar el compuesto 26 (0,23 g, 91 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B27

3-(2-Isobutil-piridin-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

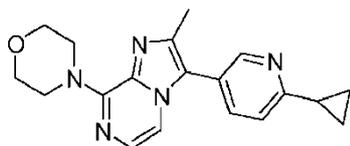


- 35 Se añadió lentamente una disolución de bromuro de isobutilmagnesio 2 M en Et₂O (0,45 ml, 0,91 mmol) a una

- mezcla agitada del compuesto intermedio 71 (0,15 g, 0,45 mmol) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel (II) (0,013 g, 0,02 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a t.a. durante 2 h adicionales y después se diluyó con DCM y se extrajo con una disolución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 60/40). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron a vacío y se trituraron con Et₂O para dar el compuesto 27 (98 mg, 61 %) en forma de un sólido gris.

Ejemplo B28

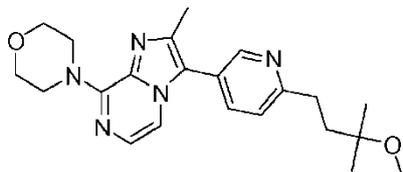
3-[6-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- Se añadieron acetato de paladio (II) (0,036 g, 0,16 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,131 g, 0,32 mmol) a una mezcla agitada del compuesto intermedio 70 (0,35 g, 1,06 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,137 g, 1,59 mmol) y fosfato de potasio (0,451 g, 2,12 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 22 h en atmósfera de nitrógeno y después se diluyó con DCM y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron a vacío y se trituraron con éter diisopropílico para dar el compuesto 28 (0,103 g, 29%) en forma de un sólido marrón pálido.

Ejemplo B29

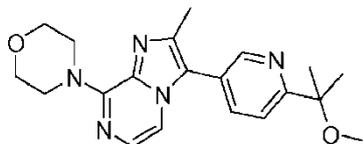
3-[6-(3-Metoxi-3-metil-butil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



- Se añadió 1,2-dibromoetano (0,016 ml, 0,18 mmol) a una suspensión agitada de zinc (0,24 g, 3,64 mmol) en DMF seca (5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno y después se dejó enfriar a t.a. Se añadió clorotrimetilsilano (0,006 ml, 0,045 mmol), la mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió gota a gota una disolución del compuesto intermedio 45 (0,41 g, 1,82 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. El exceso de cinc se dejó sedimentar durante 1 h y el líquido sobrenadante se transfirió mediante cánula a una mezcla del compuesto intermedio 70 (0,2 g, 0,61 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,014 g, 0,012 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 55 °C durante 5 h y después se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se disolvió en DCM y se extrajo con una disolución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 29 (0,088 g, 37%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B30

3-[6-(1-Metoxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

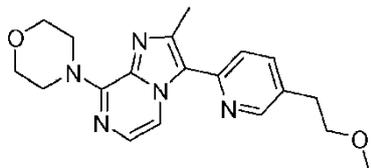


- Se añadieron acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,009 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,004 g, 0,010 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 33 (0,0050 g, 0,23 mmol), compuesto intermedio 50 (0,053 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico (0,048 g, 0,34 mmol) y ácido pivalico (7 mg, 0,69 mmol) en *N,N*-

5 dimetilacetamida (1,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 20 h en atmósfera de nitrógeno y después se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano de 20/80 a 50/50). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó por RP HPLC (tampón de disolución de formiato amónico al 0,1%/hidróxido amónico a pH 9 en ACN de 80/20 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 30 (0,034 g, 40%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B31

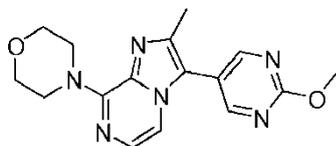
3-[5-(2-Metoxi-etil)-piridin-2-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



10 Se añadieron el compuesto intermedio 27 (0,392 g, 1,32 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,038 g, 0,032 mmol) y bromuro de cobre (I) (0,010 g, 0,066 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 66 (0,468 g, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a 160 °C durante 20 min en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de microondas y después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 40/60 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 31 (0,044 g, 11%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B32

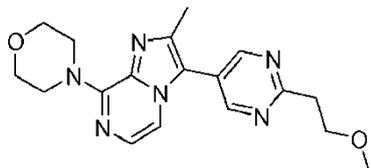
20 3-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



25 Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (362 mg, 0,31 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 27 (3,1 g, 10,4 mmol) y ácido 2-metoxipirimidine-5-borónico disponible en el mercado (1,93 g, 12,5 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (30 ml) y una disolución saturada de carbonato sódico (10 ml). La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de microondas y después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se extrajo con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoniaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 32 (2,06 g, 60%) en forma de un sólido blanco.

30 Ejemplo B33

3-[2-(2-Metoxi-etil)-pirimidin-5-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo [1,2-a]pirazina

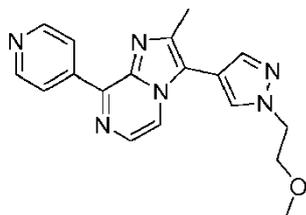


35 Una mezcla del compuesto 32 (0,65 g, 1,99 mmol), oxiclورو de fósforo (0,93 ml, 9,96 mmol) y DIPEA (2,57 ml, 14,9 mmol) en ACN (6,5 ml) se agitó a 175 °C durante 15 min en un tubo sellado con irradiación de microondas. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se diluyó con DCM y se extrajo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y una porción del producto bruto (0,4 g) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano (0,9 ml) y se añadieron una disolución saturada de carbonato sódico (0,3 ml), éster de pinacol del ácido vinilborónico (0,31 ml, 1,81 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,14 g, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de

microondas y después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se extrajo con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM de 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió hidrogenosulfato potásico (0,78 g, 5,71 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2,5 días en un tubo sellado y después el disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se disolvió con DCM y se extrajo con una disolución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 33 (0,035 mg, 7%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B34

3-[1-(2-Metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina

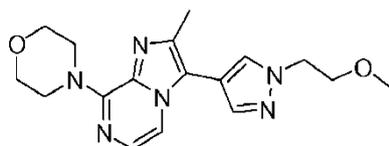


Se añadió acetato de paladio (II) (0,016 g, 0,073 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 22 (0,3 g, 1,04 mmol), compuesto intermedio 67 (0,52 g, 2,08 mmol) y trifenilfosfina (0,027 g, 0,1 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y una disolución de carbonato potásico 1,5 M (2,6 ml, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y después los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 34 (0,168 g, 48%) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con un protocolo análogo al ejemplo B34.

Ejemplo B35

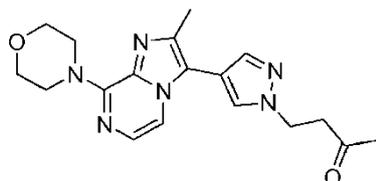
2-Metil-3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-8-morfolin-4-il-imidazo [1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 27 y compuesto intermedio 67. La cromatografía en columna ultrarrápida (disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 2/98) y RP HPLC (tampón de disolución de formiato amónico al 0,1%/hidróxido amónico a pH 9 y ACN de 80/20 a 0/100) dieron el compuesto 35 en forma de un sólido blanco (85%).

Ejemplo B36

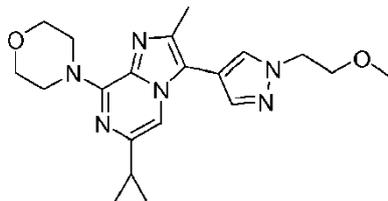
4-[4-(2-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-pirazol-1-il]-butan-2-ona



A partir del compuesto intermedio 27 y el compuesto intermedio 68. La cromatografía en columna ultrarrápida (disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 1/99) y RP HPLC (tampón de disolución de formiato amónico al 0,1%/hidróxido amónico a pH 9 y ACN de 80/20 a 0/100) dieron el compuesto 36 en forma de un sólido blanco (58%).

Ejemplo B37

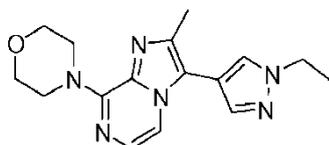
6-Ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



A partir del compuesto intermedio 36 y el compuesto intermedio 67. La cromatografía en columna ultrarrápida (disolución de amoníaco en MeOH 7 M en DCM 5/95) dieron el compuesto 37 en forma de un sólido blanco (78%).

5 Ejemplo B38

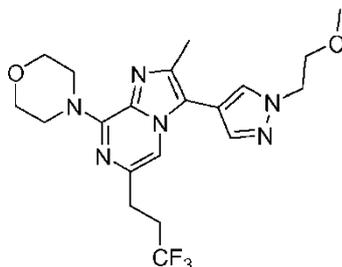
3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



10 Una mezcla del compuesto 142 (0,15 g, 0,53 mmol), yodoetano (0,050 ml, 0,63 mmol) y carbonato de cesio (257 mg, 0,79 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 160 °C durante 40 min en un tubo sellado con irradiación de microondas. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 38 (0,103 g, 62%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B39

3-[1-(2-Metoxi-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-6-(3,3,3-trifluoro-propil)-imidazo[1,2-a]pirazina



15 Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,005 g, 0,0045 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 38 (0,070 g, 0,18 mmol) y compuesto intermedio 67 (0,054 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y una disolución saturada de carbonato sódico (0,5 ml). La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó, se extrajo con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano de 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el residuo se trituró con éter diisopropílico para dar el compuesto 39 (0,029 g, 37%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B40

3-[1-(2-Metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonitrilo

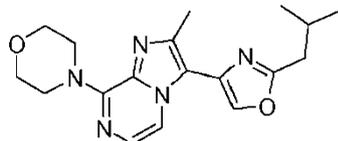


30 Una disolución del compuesto intermedio 80 (0,13 g, 0,35 mmol) en oxiclورو de fósforo (0,019 ml, 0,35 mmol) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y después se vertió sobre hielo, se hizo básica por adición

de una disolución saturada de carbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM de 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 40 (0,048 g, 39%) en forma de un sólido blanco.

5 Ejemplo B41

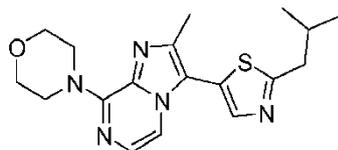
3-(2-Isobutil-oxazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadió isovaleramida (0,082 g, 0,81 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 43 (0,25 g, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno y después el disolvente se evaporó a vacío y se añadieron DMF (5 ml) e isovaleramida adicional (0,082 g, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h adicionales, se añadió isovaleramida adicional (0,082 g, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h adicionales. La mezcla se diluyó con Et_2O y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 41 (0,26 g, 67%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B42

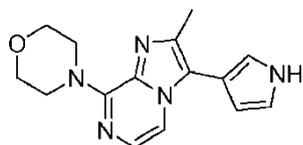
3-(2-Isobutil-tiazol-5-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadieron acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,05 mmol) y *tert*-butildiciclohexilfosfina (0,027 ml, 0,1 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 33 (0,3 g, 1,01 mmol), 2-isobutiltiazol (0,142 g, 1,01 mmol) y fosfato de potasio (0,428 g, 2,01 mmol) en *N*-metilpirrolidina (4 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min en atmósfera de nitrógeno y después a 125 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con Et_2O y se extrajo con una disolución de hidróxido potásico al 1%. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío y el producto bruto se purificó por RP HPLC (tampón de disolución de formiato amónico al 0,1%/hidróxido amónico a pH 9 en ACN de 80/20 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 42 (0,104 g, 29%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo B43

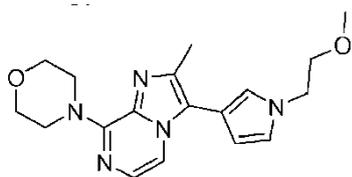
30 2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(1H-pirrol-3-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,008 g, 0,012 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 27 (0,071 g, 0,24 mmol) y ácido (trisisopropilsilil)pirrol-3-borónico (0,096 g, 0,36 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y una disolución de carbonato sódico 1 M (0,72 ml, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h y después el sólido formado se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 43 (0,056 g, 82%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo B44

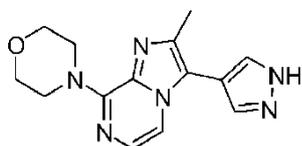
3-[1-(2-Metoxi-etil)-1H-pirrol-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadieron éter de 2-bromoetilo y metilo (0,024 ml, 0,254 mmol) y carbonato de cesio (0,088 g, 0,271 mmol) a una disolución agitada del compuesto 43 (0,048 g, 0,169 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 160 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de microondas y después se añadió éter de 2-bromoetilo y metilo (0,072 ml, 0,762 mmol) adicional. La mezcla se agitó a 160 °C durante 30 min adicionales con irradiación de microondas y después el sólido formado se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 44 (0,042 g, 73%) en forma de un aceite.

Ejemplo B 142

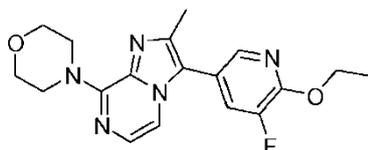
2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadieron acetato de paladio (II) (0,026 g, 0,011 mmol) y una disolución de carbonato potásico 1,5 M (4,2 ml, 6,31 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 27 (0,5 g, 1,68 mmol), éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico disponible en el mercado (0,99 g, 3,37 mmol) y trifenilfosfina (44 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno y el sólido formado se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron a vacío y se combinaron con el sólido previamente obtenido para dar el compuesto 142 (0,39 g, 81%) en forma de un sólido.

Ejemplo B143

3-(6-Etoxi-5-fluoro-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,02 g, 0,017 mmol) a una disolución agitada del compuesto intermedio 27 (0,1 g, 0,34 mmol) y compuesto intermedio 59 (0,18 g, 0,67 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y una disolución saturada de carbonato sódico (0,5 ml). La mezcla se agitó a 150 °C durante 20 min en atmósfera de nitrógeno y con irradiación de microondas y después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 143 (0,102 g, 85%).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los compuestos intermedios correspondientes de acuerdo con protocolos similares a los usados para la síntesis de los correspondientes compuestos de referencia, indicado en la columna marcada con Ej. n°. Los correspondientes compuestos intermedios se prepararon por protocolos similares a los descritos previamente en la parte experimental o en la sección de preparación.

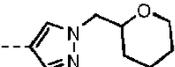
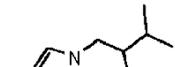
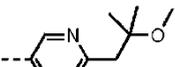
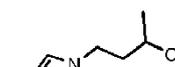
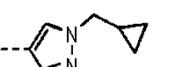
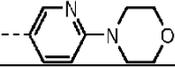
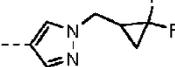
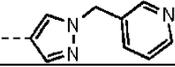
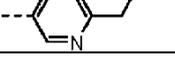
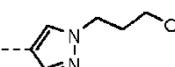
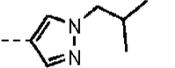
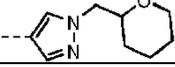
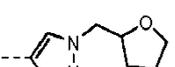
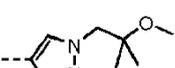
Tabla 1. Compuestos de acuerdo con la fórmula (I) preparados de acuerdo con los métodos anteriores. La asignación de la configuración en los compuestos 24, 57, 75, 79, 101, 104 y 110 deriva del reactivo usado en la síntesis del compuesto.

Comp. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	R ³	
1	B1		--CH ₃	--H	
2	B2		--CH ₃	--H	
3	B3		--CH ₃	--H	
4	B4		--CH ₃	--H	
5	B5		--CH ₃	--H	
6	B6		--CH ₃	--H	
7	B7		--CH ₃	--H	
8	B8		--CH ₃	--H	
9	B9		--CH ₃	--CF ₃	
10	B10			--H	
11	B11		--CH ₃	--CH ₃	
12	B12		--CF ₃	--H	

13	B13			--H	
14	B14		--CH ₃	--H	
15	B15		--OCH ₃	--H	
16	B16		--CH ₃	--H	
17	B17		--CH ₃	--H	
18	B18		--CH ₃	--H	
19	B19		--CH ₃	--H	
20	B20		--CH ₃	--H	
21	B21		--CH ₃	--H	
22	B22		--CH ₃	--H	
23	B23		--CH ₃	--H	
24	B24		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +8,9° (589 nm, 20 °C, 0,51% p/v, DMF)					
25	B25		--CH ₃	--H	
26	B26		--CH ₃	--H	
27	B27		--CH ₃	--H	

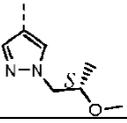
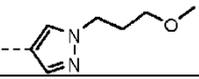
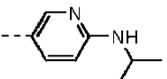
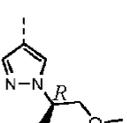
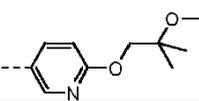
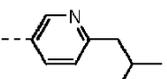
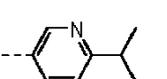
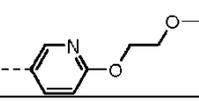
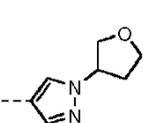
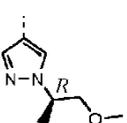
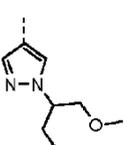
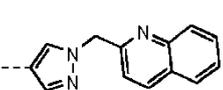
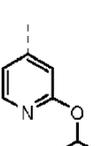
28	B28		--CH ₃	--H	
29	B29		--CH ₃	--H	
30	B30		--CH ₃	--H	
31	B31		--CH ₃	--H	
32	B32		--CH ₃	--H	
33	B33		--CH ₃	--H	
34	B34		--CH ₃	--H	
35	B35		--CH ₃	--H	
36	B36		--CH ₃	--H	
37	B37		--CH ₃		
38	B38		--CH ₃	--H	
39	B39		--CH ₃		
40	B40		--CN	--H	
41	B41		--CH ₃	--H	
42	B42		--CH ₃	--H	
43	B43		--CH ₃	--H	
44	B44		--CH ₃	--H	

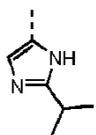
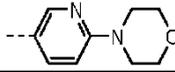
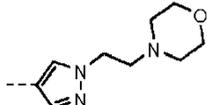
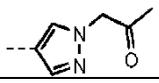
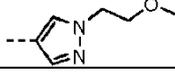
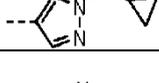
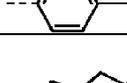
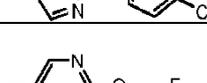
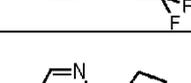
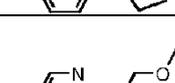
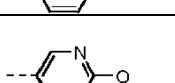
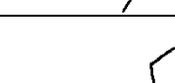
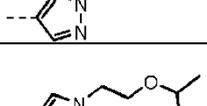
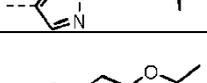
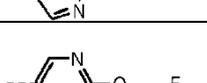
45	B34			--H	
46	B34			--H	
47	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: -10,6° (589 nm, 20 °C, 0,64% p/v, CH ₃ OH)					
48	B34			--H	
49	B34		--CH ₃	--H	
50	B34			--H	
51	B34			--H	
52	B34		--CH ₃	--H	
53	B34			--H	
54	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +3,0° (589 nm, 20 °C, 0,591% p/v, DMF)					
55	B30		--CH ₃	--H	
56	B34		--CH ₃	--H	
57	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					

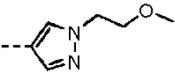
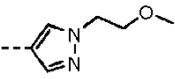
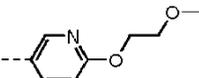
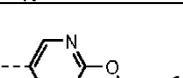
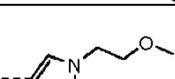
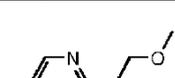
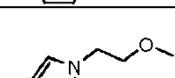
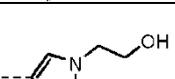
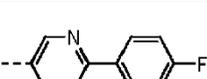
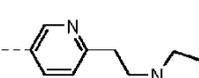
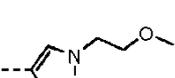
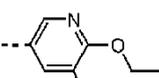
58	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +3,0° (589 nm, 20 °C, 0,68% p/v, CH ₃ OH)					
59	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: -2,9° (589 nm, 20 °C, 0,534% p/v, DMF)					
60	B7			--H	
61	B38		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					
62	B34		--CH ₃	--H	
63	B4			--H	
64	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +11,1° (589 nm, 20 °C, 0,59% p/v, CH ₃ OH)					
65	B34		--CH ₃	--H	
66	B26			--H	
67	B34		--CH ₃	--H	
68	B34		--CH ₃	--H	
69	B34		--CH ₃	--H	
70	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: -2,4° (589 nm, 20 °C, 0,68% p/v, CH ₃ OH)					
71	B38		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: -31,6° (589 nm, 20 °C, 0,52% p/v, CH ₃ OH)					
72	B38		--CH ₃	--H	

73	B34		--CH ₃	--H	
74	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +6,6° (578 nm, 20 °C, 0,51% p/v, CH ₃ OH)					
75	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					
76	B34		--CH ₃	--H	
77	B34		--CH ₃	--H	
78	B38		--CH ₃	--H	
79	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +6,6° (589 nm, 20 °C, 0,545% p/v, DMF)					
80	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: -4,3° (589 nm, 20 °C, 0,58% p/v, CH ₃ OH)					
81	B34		--CH ₃	--H	
82	B38		--CH ₃	--H	
83	B25			--H	
84	B38		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					
85	B32		--CH ₃	--H	

86	B34		--CH ₃	--H	
87	B23			--H	
88	B38		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: -16,8° (589 nm, 20 °C, 0,59% p/v, CH ₃ OH)					
89	B34		--CH ₃	--H	
90	B38		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +33,7° (589 nm, 20 °C, 0,54% p/v, CH ₃ OH)					
91	B23		--CH ₃	--H	
92	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +7,2° (589 nm, 20 °C, 0,54% p/v, CH ₃ OH)					
93	B34		--CH ₃	--H	
94	B34		--CH ₃	--H	
95	B1		--OCH ₃	--H	
96	B34		--CH ₃	--H	
97	B34		--CH ₃	--H	
98	B34		--CH ₃	--H	
99	B23		--CH ₃	--H	
100	B34		--CH ₂ CH ₃	--H	

101	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					
102	B34		--CH ₃	--H	
103	B22		--CH ₃	--H	
104	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					
105	B1			--H	
106	B27		--CH ₃	--H	
107	B27		--CH ₃	--H	
108	B1			--H	
109	B38		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: +15,8° (589 nm, 20 °C, 0,57% p/v, CH ₃ OH)					
110	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					
111	B34		--CH ₃	--H	
Rotación óptica: n.d.					
112	B34		--CH ₃	--H	
113	B1		--CH ₃	--H	

114	B41		--CH ₃	--H	
115	B1		--CH ₃	--H	
116	B34		--CH ₃	--H	
117	B34		--CH ₃	--H	
118	B34		--CF ₃	--H	
119	B34		--H	--H	
120	B1		--CH ₃	--H	
121	B34		--CH ₃	--H	
122	B1		--CH ₃	--H	
123	B23		--CH ₃	--H	
124	B1		--CH ₃	--H	
125	B1		--CH ₃	--H	
126	B34		--CH ₃	--H	
127	B34		--CH ₃	--H	
128	B34		--CH ₃	--H	
129	B1		--CH ₃	--H	

130	B34		--CH ₃	--H	
131	B34		--OCH ₃	--H	
132	B1		--CH ₃	--H	
133	B30		--CH ₃	--H	
134	B1		--CH ₃	--H	
135	B34		--CH ₃	--H	
136	B1		--H	--H	
137	B34		--OCH ₃	--H	
138	B34		--CH ₃	--H	
139	B28		--CH ₃	--H	
140	B19		--CH ₃	--H	
141	B34		--H	--H	
142	B142		--CH ₃	--H	
143	B143		--CH ₃	--H	

C. Parte analítica

LCMS

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

5 Procedimiento general para instrumentos HP 1100-MS (TOF, SQD o MSD)

La medición por HPLC se llevó a cabo usando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un autoinyector, un horno de columna, un detector de matriz de

diodos (DAD) y una columna como se ha especificado en los respectivos métodos. El detector de MS se configuró con fuente de ionización por electropulverización o una fuente de ionización doble ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C o 100 °C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el programa MassLynx-Openlynx o el programa Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento general para el instrumento Acquity-SQD

La medición por UPLC (Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento) se llevó a cabo usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización doble ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el programa MassLynx-Openlynx.

Procedimiento de MS para los métodos de LC 1, 2 y 10: Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de vuelo, detector TOF) se adquirieron en modo de ionización positiva o en modos positivo/negativo mediante barrido de 100 a 750 uma. El voltaje de la aguja del capilar era 2,5 kV para el modo positivo y 2,9 Kv para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono era 20 V tanto para el modo de ionización positivo como negativo. La leucina-encefalina era la sustancia patrón usada para la calibración de masa lock.

Procedimiento de MS para los métodos de LC 3-9 y 11: Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo sencillo, detector SQD) se adquirieron solo en el modo de ionización positivo o en modos positivo/negativo por barrido de 100 a 1000 uma. El voltaje de la aguja del capilar era 3 kV. Para el modo de ionización positivo, el voltaje del cono era 20V, 25V o 20V/50V. Para el modo de ionización negativo, el voltaje del cono era 30V.

Método 1

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, a 60°C con un caudal de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l), 5% de B (ACN), 5% de C (MeOH) a 50% de B y 50% de C, después a 100% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 9,0 min de ejecución. Volumen de inyección 2 µl.

Método 2

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l + 5 % de ACN), 5% de B (ACN o ACN/MeOH 1/1), a 100% B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 7 o 9 min de ejecución. Volumen de inyección 2 µl.

Método 3

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l), 10% de B (mezcla de ACN/MeOH, 1/1), a 100% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 9,0 min de ejecución. Volumen de inyección 2 µl.

Método 4

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l + 5% de ACN), 5% de B (mezcla de ACN/MeOH, 1/1), a 100% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 7 o 9 min de ejecución. Volumen de inyección 2 µl.

Método 5

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna XBridge-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l + 5% de ACN), 5% de B (mezcla de ACN/MeOH, 1/1), a 100% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 9,0 min de ejecución. Volumen de inyección 2 µl.

Método 6

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l + 5% de ACN), 5% de B (ACN o mezcla de ACN/MeOH, 1/1), a 100% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 5, 7 o 9 min de ejecución. Volumen de inyección 2 µl.

Método 7

Además del procedimiento general: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l + 5% de ACN), 5% de B (mezcla de ACN/MeOH, 1/1), a 20% de A, 80% de B, después a 100% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 5, 7 o 9 min de ejecución. Volumen de inyección 0,5 µl.

Método 8

Además del procedimiento general: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l + 5% de ACN), 5% de B (ACN), a 40% de A, 60% de B, después a 5% de A, 95% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 5, 7 o 9 min de ejecución. Volumen de inyección 0,5 µl.

Método 9

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l), 10% de B (mezcla de ACN/MeOH, 1/1), a 100% de B en 6,0 min, mantenido hasta 6,5 min y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,0 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2 µl.

Método 10

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l), 5% de B (acetonitrilo), 5% de C (metanol), a 50% de B, 50% de C en 5,20 minutos, mantenido hasta 5,6 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 5,8 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl.

Método 11

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C sin división al detector de MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (disolución de acetato amónico 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a 100% de B en 3,0 minutos, mantenido hasta 3,15 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 3,30 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl.

Procedimiento general A

La medición por HPLC se llevó a cabo usando un módulo de Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un Agilent MSD Series G1946C y G1956A. El detector MS se configuró con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron por barrido de 10 a 1000. El voltaje de la aguja del capilar era 2500 V para el modo de ionización positivo y 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación era 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350°C con un flujo de 10 l/min.

Método 1

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: ACN con 0,05% de TFA). Primero, se mantuvo 100% de A durante 1 min. Después se aplicó un gradiente de 40% de A y 60% de B en 4 min y mantenido durante 2,5 min. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era 50 °C. (polaridad de MS: positiva)

Método 2

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Ultimate XB-C18, 50x2,1 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: NH₄HCO₃ 10 mmol/l; fase móvil D: ACN). Primero, se mantuvo 100% de C durante 1 min. Después se aplicó un gradiente de 40% de C y 60% de D en 4 min y se mantuvo durante 2,5 min. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era 50 °C. (polaridad de MS: positiva)

Puntos de fusión

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtienen con falta de certeza experimental que está asociada con este método analítico.

Para una serie de compuestos los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62 o en un Mettler FP81HT-FP90. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de

10 °C/min. La temperatura máxima era 300 °C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Para una serie de compuestos, los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un Diamond DSC (PerkinElmer). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/min. La temperatura máxima era 300 °C (indicada por DSC). Los valores son valores máximos.

- 5 Para una serie de compuestos, los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un aparato de punto de fusión WRS-2A (Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.). Los puntos de fusión se midieron con una velocidad de calentamiento lineal de 0,2-5,0 °C/minuto. Los valores dados son intervalos de fusión. La temperatura máxima era 300 °C (indicada por WRS-2A).

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la tabla 2.

- 10 Tabla 2: Tiempo de retención (R_t) en min, pico $[M+H]^+$ (molécula protonada) método de LCMS y p.f. (punto de fusión en °C) (n.d. significa no determinado)

Comp. nº	p.f.	$[M+H]^+$	R_t	Método LCMS
1	n.d.	370	2.34	8
2	125.1	390	3.23	6
3	n.d.	398	2.92	8
4	172.1	381	2.95	2
5	>300 desc.	354	2.23	8
6	n.d.	368	2.20	8
7	133.2	382	2.40	8
8	279.0	346	2.44	2
9	118.4	422	3.24	8
10	103.9	380	2.67	8
11	112.2	368	2.39	8
12	n.d.	408	2.80	8

Comp. nº	p.f.	$[M+H]^+$	R_t	Método LCMS
13	n.d.	382	2.90	8
14	>300 desc.	346	1.68	8
15	>300 desc.	370	2.34	8
16	>300 desc.	354	1.94	8
17	>300 desc.	372	2.29	8
18	n.d.	340	1.36	8
19	n.d.	354	1.92	8
20	87.6	368	2.27	8
21	n.d.	382	2.62	8
22	174.2	353	2.56	8
23	n.d.	380	1.19	8
24	n.d.	395	2.44	8

Comp. n°	p.f.	[M+H] ⁺	R _t	Método LCMS
25	174.8	380	2.14	8
26	80.3	324	2.32	8
27	>300 desc.	352	3.01	8
28	>300 desc.	336	2.65	8
29	n.d.	396	2.69	8
30	102.2	368	2.53	8
31	n.d.	354	2.29	8
32	175.6	327	1.32	8
33	113.3	355	1.56	8
34	n.d.	335	2.69	4
35	n.d.	343	2.84	1
36	n.d.	355	3.09	9
37	141.7	383	3.41	8
38	n.d.	313	3.29	9
39	n.d.	439	3.19	8
40	n.d.	354	3.01	1
41	121.0	342	3.85	6
42	84.1	358	4.68	2
43	n.d.	384	2.74	1
44	n.d.	342	3.48	1
45	80.5	385	3.3	6
46	n.d.	393	3.49	6
47	n.d.	375	3.18	7
48	n.d.	397	3.53	6
49	137.9 -138.9 ^a	367	4.84	2a
50	n.d.	389	2.71	8
51	>300 desc.	361	2.15	8
52	n.d.	375	3.52	2
53	n.d.	369	2.78	7
54	n.d.	385	3.24	7
55	128.0	382	2.99	8
56	n.d.	349	2.91	1
57	n.d.	357	3.17	1

Comp. n°	p.f.	[M+H] ⁺	R _t	Método LCMS
58	n.d.	383	3.41	7
59	n.d.	385	3.24	7
60	n.d.	408	4.03	8
61	n.d.	371	2.62	7
62	128 ^b	339	3.47	1
63	185.8	407	3.08	8
64	n.d.	375	3.18	7
65	n.d.	376	2.83	1
66	n.d.	350	3.84	2
67	n.d.	359	2.75	6
68	122.8- 128.3 ^d	357	4.55	2a
69	n.d.	333	2.78	7
70	n.d.	383	3.41	7
71	n.d.	369	2.38	7
72	n.d.	371	2.65	7
73	n.d.	383	3.68	1
74	n.d.	371	3.43	5
75	n.d.	357	3.15	1
76	n.d.	376	2.99	1
77	n.d.	376	2.80	1
78	132.4	363	1.95	8
79	n.d.	349	3.28	9
80	n.d.	375	3.13	7
81	103.0- 108.6 ^b	327	3.92	1a
82	n.d.	355	2.80	1
83	137.1	406	2.92	8
84	n.d.	371	2.62	7
85	n.d.	382	2.20	8
86	n.d.	345	3.23	4
87	>300 desc.	406	1.79	8
88	n.d.	355	2.75	5
89	149.3-	383	4.55	2a

Comp. n°	p.f.	[M+H] ⁺	R _t	Método LCMS
	151.2 ^a			
90	n.d.	369	2.37	7
91	>300 Desc.	381	2.31	8
92	n.d.	375	3.13	7
93	n.d.	357	3.20	1
94	122.3-128.3 ^a	409	4.65	1a
95	109.9	398	2.86	8
96	151.5	331	1.99	7
97	83.65-87.69 ^a	341	2.97	7
98	148.5-152.9 ^a	367	4.49	2a
99	>300 Desc.	365	2.83	8
100	n.d.	357	3.24	1
101	n.d.	349	2.93	1
102	n.d.	349	2.89	1
103	105.2	353	2.57	8
104	n.d.	349	2.9	1
105	101.3	n.d.	n.d.	-
106	>300 Desc.	352	3.11	8
107	n.d.	338	3.37	6
108	121.8	365	2.72	8
109	n.d.	355	2.74	5
110	n.d.	357	3.10	1
111	n.d.	371	3.42	5
112	n.d.	426	3.94	1
113	111.3	354	3.83	6
114	>300 Desc.	327	2.35	6
115	>300 Desc.	373	2.43	7
116	140.4-	398	4.5	2a

^a Instrumento de DSC

^b Instrumento de WRS-2A

Desc. significa descomposición

5 Métodos de SFC-MS:

Procedimiento general para métodos de SFC-MS

10 La medición de SFC se llevó a cabo usando un sistema Analytical SFC de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de bomba doble (FCM-1200) para el suministro de dióxido de carbono (CO₂) y modificador, un módulo de control térmico para el calentamiento de la columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo de 1-150 °C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para seis columnas diferentes. El detector de matriz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bar) y configurado con un autoinyector CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una

Comp. n°	p.f.	[M+H] ⁺	R _t	Método LCMS
	144.4 ^a			
117	n.d.	341	2.83	9
118	n.d.	397	3.65	1
119	n.d.	325	3.25	1
120	87.3	310	1.88	8
121	119.6-123.4 ^a	409	4.90	1a
122	n.d.	394	3.38	8
123	132.2	365	2.88	8
124	111.0	338	2.35	8
125	57.8	354	3.85	2
126	n.d.	390	2.94	3
127	107.5-110.7 ^a	371	4.33	1a
128	n.d.	349	2.98	1
129	n.d.	386	3.54	6
130	n.d.	327	2.53	8
131	n.d.	343	3.06	7
132	n.d.	362	2.73	6
133	n.d.	310	3.11	1
134	n.d.	366	3.34	8
135	n.d.	335	2.42	4
136	n.d.	340	1.71	8
137	n.d.	359	2.73	2
138	n.d.	321	1.28	8
139	293.6	390	3.43	8
140	>300 Desc.	393	1.17	8
141	n.d.	329	2.62	1
142	n.d.	285	2.15	10
143	n.d.	358	2.96	11

interfase de electropulverización ortogonal a Z está acoplado con el sistema de SFC. El control del instrumento, recolección de datos y procesamiento, se llevaron a cabo con una plataforma integrada que consistía en el programa SFC ProNT0 y el programa Masslynx.

Método de SFC: 1

- 5 Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es MeOH/CO₂ al 10% mantenida 16,66 min, después de MeOH/CO₂ al 20-50% a velocidad de 5% y mantenida 3,34 min a 50%.

Método de SFC: 2

- 10 Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es MeOH/CO₂ al 25% mantenida 18,20 min, después de MeOH/CO₂ al 25-50% a velocidad de 10% y mantenida 4,0 min a 50%.

Método de SFC: 3

- 15 Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es iPrOH/CO₂ al 5% mantenida 3,0 min, después de iPrOH/CO₂ al 5-25% a velocidad de 1% y mantenida 5,0 min a 25%.

Método de SFC: 4

Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es EtOH/CO₂ al 20% mantenida 17,50 min, después de EtOH/CO₂ al 20-50% a velocidad de 10% y mantenida 4,10 min a 50%.

- 20 Método de SFC: 5

Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es EtOH/CO₂ al 15% mantenida 15,16 min, después de EtOH/CO₂ al 15-50% a velocidad de 10% y mantenida 3,34 min a 50%.

Método de SFC: 6

- 25 Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es EtOH/CO₂ al 15% mantenida 17,16 min, después de EtOH/CO₂ al 15-50% a velocidad de 10% y mantenida 1,34 min a 50%.

- 30 Tabla 3: Datos analíticos de SFC - R_t significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa del compuesto protonado, método se refiere al método usado para el análisis de (SFC)MS de compuestos enantioméricamente puros.

Comp. nº	R _t	[M+H] ⁺	Area UV %	Método	Orden de elución de los isómeros
70	11,97	383	94,6	1	A
58	13,13	383	99,0	1	B
92	13,26	375	100	2	A
80	16,72	375	100	2	B
47	17,10	375	100	3	A
64	17,36	375	96,24	3	B
111	5,88	371	100	2	A
74	7,35	371	100	2	B
88	9,58	355	98,90	2	A
109	13,41	355	100	2	B
71	11,14	369	100	4	A
90	12,30	369	98,81	4	B
61	11,04	371	98,53	5	A
84	12,75	371	97,35	5	B
59	7,68	385	97,17	6	A
54	9,76	385	99,23	6	B

Orden de elución de los isómeros: A significa el isómero que eluye primero; B significa el isómero que eluye segundo.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Para una serie de compuestos, los espectros de RMN ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, que operan a 400 MHz y 500 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) a campo bajo del tetrametilsilano (TMS), que se usó como una referencia interna.

- 5 **Comp. n° 1:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,67 - 3,73 (m, 2 H), 3,75 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 4,17 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 4,40 - 4,53 (m, 2 H), 7,04 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,88 (dd, $J=8,7$, 2,4 Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).
Comp. n° 2: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (s, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 4,27 (s, 2 H), 7,10 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=4,3$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=4,3$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H),
10 8,68 - 8,73 (m, 2 H), 8,78 - 8,84 (m, 2H).
Comp. n° 3: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (s, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,69 - 3,81 (m, 4 H), 4,12 - 4,21 (m, 4 H), 4,24 (s, 2 H), 7,05 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 2,2 Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).
Comp. n° 4: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 3,50 - 3,61 (m, 4 H), 3,68 - 3,81 (m, 8 H), 4,10 - 4,23 (m, 4 H), 7,02 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 2,5 Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).
Comp. n° 5: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,63 (c, $J=7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 4,18 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 4,64 (s, 2 H), 7,37 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, $J=1,7$ Hz, 1H).
20 **Comp. n° 6:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,49 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,84 - 3,94 (m, 4 H), 4,22 - 4,33 (m, 4 H), 7,34 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=7,9$, 2,3 Hz, 1H), 8,61 (d, $J=2,1$ Hz, 1H).
Comp. n° 7: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,26 (s, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 3,07 (s, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,84 - 3,94 (m, 4 H), 4,22 - 4,33 (m, 4 H), 7,34 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=7,9$, 2,3 Hz, 1 H), 8,61 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).
25 **Comp. n° 8:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,53 (s, 3 H), 3,10 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,79 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,06 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,70 (dd, $J=4,6$, 1,6 Hz, 2 H), 8,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J=4,4$, 1,6 Hz, 2 H).
Comp. n° 9: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 3,17 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,82 - 3,93 (m, 6 H), 4,30 - 4,46 (m, 4 H), 7,43 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,61 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).
30 **Comp. n° 10:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 - 0,97 (m, 4 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 3,07 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,70 - 3,75 (m, 4 H), 3,77 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 4,07 - 4,18 (m, 4 H), 7,34 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,94 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H).
Comp. n° 11: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,21 - 2,26 (m, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,15 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,80 - 3,95 (m, 6 H), 4,20 - 4,35 (m, 4 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,39 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=8,0$, 2,2 Hz, 1 H), 8,59 - 8,64 (m, 1 H).
35 **Comp. n° 12:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,17 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,81 - 3,93 (m, 6 H), 4,27 - 4,39 (m, 4 H), 7,24 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,43 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=8,0$, 2,2 Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).
40 **Comp. n° 13:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (d, $J=6,7$ Hz, 6 H), 2,95 - 3,05 (m, 1 H), 3,07 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,74 - 3,80 (m, 6 H), 4,16 - 4,23 (m, 4 H), 7,33 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J=7,9$, 2,3 Hz, 1 H), 8,58 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).
Comp. n° 14: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,52 (s, 3 H), 3,09 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,79 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J=8,1$, 4,9 Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J=5,8$, 2,3 Hz, 1 H), 8,03 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H),
45 8,38 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J=4,6$, 1,6 Hz, 1 H), 8,76 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 9,04 (dt, $J=8,0$, 1,9 Hz, 1 H), 9,85 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).
Comp. n° 15: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,02 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,73 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 3,74 - 3,78 (m, 4 H), 4,00 (s, 3 H), 4,07 - 4,12 (m, 4 H), 7,45 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,92 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).
50 **Comp. n° 16:** ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 3,16 (t, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,86 (t, 2 H), 3,89 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 4,27 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 7,34 (d, 1 H), 7,39 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=1,7$ Hz, 1H).
Comp. n° 17: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 3,22 (td, $J=6,6$, 2,2 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,88 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,89 (t, $J=4,9$ Hz, 4 H), 4,25 - 4,29 (m, 4 H), 7,37 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J=9,8$, 1,7 Hz, 1 H), 8,46 (t a, $J=1.3$, 1,3 Hz, 1 H).
55 **Comp. n° 18:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 3,13 (t, $J=5,4$ Hz, 2 H), 3,83 - 3,98 (m, 5 H), 4,11 (t, $J=5,4$ Hz, 2 H), 4,25 - 4,30 (m, 4 H), 7,33 - 7,38 (m, 3 H), 7,70 (dd, $J=7,9$, 2,3 Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).
Comp. n° 19: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,49 (s, 3 H), 3,14 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,83 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,87 - 3,91 (m, 4 H), 4,24 - 4,29 (m, 4 H), 7,22 (dd, $J=5,2$, 1,5 Hz, 1 H), 7,31 (s a, 1 H), 7,37 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H),
60 7,54 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H).
Comp. n° 20: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,16 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,56 (c, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,85 - 3,92 (m, 6H), 4,24 - 4,30 (m, 4 H), 7,34 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,9$, 2,3 Hz, 1 H), 8,61 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).

- Comp. n° 21:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (d, *J*=6,2 Hz, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 3,14 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 3,63 (spt, *J*=6,1 Hz, 1 H), 3,87 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 3,87 - 3,92 (m, 4 H), 4,23 - 4,31 (m, 4 H), 7,34 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J*=8,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,61 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).
- 5 **Comp. n° 22:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (d, *J*=6,5 Hz, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 3,89 (m, *J*=9,7 Hz, 4 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 4,22 - 4,30 (m, 4 H), 4,53 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 6,36 (s a, 1 H), 6,61 (dd, *J*=5,3, 1,4 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H).
- Comp. n° 23:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 2,81 (t a, *J*=5,1 Hz, 4 H), 3,32 (s a, 1 H), 3,51 (dd, *J*=5,3, 4,9 Hz, 4 H), 3,74 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 4,16 (dd, *J*=4,9, 4,4 Hz, 4 H), 6,96 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).
- 10 **Comp. n° 24:** ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,10 - 2,19 (m, 1 H), 2,20 - 2,28 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 3,61 (dd, *J*=8,8, 5,3 Hz, 2 H), 3,65 (dd, *J*=11,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,70 (d a, *J*=11,6 Hz, 1 H), 3,86 - 3,92 (m, 4 H), 4,12 - 4,16 (m, 1 H), 4,22 - 4,29 (m, 4 H), 6,51 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J*=8,7, 2,3 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).
- Comp. n° 25:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,76 - 1,91 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 2 H), 3,76 (t a, *J*=4,6 Hz, 4 H), 3,93 - 4,05 (m, 2 H), 4,17 (dd, *J*=4,9, 4,3 Hz, 4 H), 7,35 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,93 (dd, *J*=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,67 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H).
- 15 **Comp. n° 26:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (t, *J*=7,7 Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,85 (c, *J*=7,5 Hz, 2 H), 3,73 - 3,78 (m, 4 H), 4,14 - 4,20 (m, 4 H), 7,35 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J*=7,9, 2,5 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H).
- Comp. n° 27:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,74 - 3,78 (m, 4 H), 4,15 - 4,20 (m, 4 H), 7,37 - 7,40 (m, 2 H), 7,41 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H).
- 20 **Comp. n° 28:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 - 1,19 (m, 4 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 3,89 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 4,27 (t a, *J*=4,6 Hz, 4 H), 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J*=8,1, 2,1 Hz, 1 H), 8,51 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).
- 25 **Comp. n° 29:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (s, 6 H), 1,95 - 2,01 (m, 2 H), 2,43 (s, 3H), 2,89 - 2,96 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,86 - 3,91 (m, 4 H), 4,25 - 4,30 (m, 4 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H), 7,66 (dd, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,60 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).
- Comp. n° 30:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (s, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,76 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 4,18 (dd, *J*=4,9, 4,3 Hz, 4 H), 7,37 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J*=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,70 (d, *J*=1,7 Hz, 1H).
- 30 **Comp. n° 31:** ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 2,95 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,68 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H), 3,87 - 3,93 (m, 4 H), 4,20 - 4,25 (m, 4 H), 7,40 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H).
- 35 **Comp. n° 32:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 3,73 - 3,77 (m, 4 H), 4,01 (s, 3 H), 4,15 - 4,19 (m, 4 H), 7,35 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,79 (s, 2 H).
- Comp. n° 33:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 3,22 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,76 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 3,89 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H), 4,17 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 7,38 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,95 (s, 2 H).
- 40 **Comp. n° 34:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 3,80 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 4,41 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,46 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,68 - 8,72 (m, 2 H), 8,79 - 8,83 (m, 2 H).
- Comp. n° 35:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,75 (dd, *J*=5,2, 4,6 Hz, 4 H), 3,77 (d, *J*=5,2 Hz, 2 H), 4,15 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 4,37 (t, *J*=5,5 Hz, 2 H), 7,38 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H).
- 45 **Comp. n° 36:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,11 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 3,72 - 3,76 (m, 4H), 4,12 - 4,17 (m, 4H), 4,39 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H).
- Comp. n° 37:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,72 - 0,79 (m, 2 H), 0,82 - 0,88 (m, 2 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,69 - 3,74 (m, 4 H), 3,77 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,07 - 4,13 (m, 4 H), 4,37 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H).
- 50 **Comp. n° 38:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,72 - 3,76 (m, 4H), 4,12 - 4,18 (m, 4H), 4,24 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H).
- Comp. n° 39:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 2,57 - 2,71 (m, 2 H), 2,73 - 2,80 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,72 - 3,79 (m, 6 H), 4,14 - 4,21 (m, 4 H), 4,37 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H).
- 55 **Comp. n° 40:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,26 (s, 3 H), 3,72 - 3,80 (m, 6 H), 4,13 - 4,19 (m, 4 H), 4,41 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 7,54 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H).
- Comp. n° 41:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (d, *J*=6,7 Hz, 6 H), 2,24 (dquin, *J*=13,6, 6,8, 6,8, 6,8, 6,8 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,75 (d, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,86 - 3,91 (m, 4 H), 4,19 - 4,24 (m, 4 H), 7,40 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,30 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H).
- 60 **Comp. n° 42:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,5 Hz, 6 H), 2,19 (spt, *J*=6,7 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,95 (d, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,88 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 4,26 (t a, *J*=4,9 Hz, 4 H), 7,39 (d, 1 H), 7,48 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H).
- Comp. n° 43:** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 3,71 - 3,77 (m, 4 H), 4,12 - 4,17 (m, 4 H), 6,33 (q a, *J*=2,3, 2,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,98 (c, *J*=2,6 Hz, 1 H), 7,10 - 7,14 (m, 1 H), 7,32 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 11,30 (s a, 1 H).
- 65

Comp. n° 44: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,66 (t, $J=5,3$ Hz, 2 H), 3,74 (t a, $J=4,6$ Hz, 4 H), 4,04 - 4,25 (m, 6 H), 6,30 (dd, $J=2,6, 1,7$ Hz, 1 H), 6,99 (t, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,16 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H).

D. Ejemplos farmacológicos

- 5 Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de la PDE10, en particular la PDE10A. El comportamiento de los inhibidores de PDE10 de acuerdo con la fórmula (I) in vitro y usando un modelo de estereotipia inducida por apomorfina se muestra en la tabla 4. La selectividad in vitro frente a la PDE10A, ocupación y resultados usando hiperlocomoción inducida por PCP, modelos de respuesta de evitación condicionada y ensayos de reconocimiento de objetos en ratas, de compuestos seleccionados, se muestran en las tablas 4a, 4b, 5 y 6, respectivamente. Se proporcionan datos adicionales para la inversión de la hipolocomoción inducida por SCH-23390 en ratones.

Ensayo in vitro de PDE10A

- 15 Se expresó la PDE10A recombinante de rata (rPDE10A2) en células Sf9 usando una construcción de baculovirus de rPDE10A. Las células se recogieron después de 48 h de la infección y la proteína rPDE10A se purificó por cromatografía de quelato metálico en Ni-sepharose 6FF. Los compuestos de ensayo se disolvieron y diluyeron en DMSO al 100% a una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Se añadieron diluciones de compuesto (0,4 μl) en placas de 384 pocillos a 20 μl de tampón de incubación (Tris 50 mM a pH 7,8, MgCl_2 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 μl de la enzima rPDE10A en tampón de incubación y la reacción se inició por adición de 10 μl de sustrato a una concentración final de cAMP 60 nM y ^3H -cAMP 0,008 μCi . La reacción se incubó durante 60 min a t.a. Después de incubación, la reacción se detuvo con 20 μl de disolución de parada que consistía en perlas de PDE SPA 17,8 mg/ml (ensayo de centelleo por proximidad). Después de sedimentación de las perlas durante 30 min, se midió la radiactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores blancos se omitió la enzima de la reacción y se substituyó por tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron por adición de una concentración final de DMSO al 1% en lugar del compuesto. Se aplica el mismo principio de ensayo para la medición de la afinidad del compuesto para otros miembros de la familia de PDE con las modificaciones adecuadas en el tampón de incubación, concentración de sustrato, tiempo de incubación y disolución de detención. Se ajustó la mejor curva de ajuste mediante un método de suma de mínimos cuadrados a la gráfica del % del valor de control restado con el valor del blanco frente a la concentración de compuesto y el valor de concentración inhibidora semi-máxima (CI_{50}) se obtuvo de esta curva. Se muestra un resumen de los resultados en las siguientes tablas 4, 4a y 4b.

Ocupación de la PDE10

- 35 Se llevaron a cabo experimentos de respuesta a la dosis o dosis única para medir la ocupación de la PDE10 1 hora después de administración subcutánea (s.c.) u oral (v.o.). Se trataron ratas Wistar macho (200 g) por administración s.c. o v.o. de diferentes inhibidores de PDE10. El radioligando de la PDE10 [^3H]-MP-10 (10 μCi /animal) se inyectó por vía intravenosa (i.v.) 30 minutos antes del sacrificio. Se retiraron inmediatamente los cerebros del cráneo y se congelaron rápidamente. Se cortaron secciones de cerebro de 20 μm de espesor usando un microtomo-criostato, se montaron descongelados en portaobjetos de microscopio y se cargaron en un β -Imager para cuantificar la ocupación de la PDE10 en el cuerpo estriado. Los resultados de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 5.

Estereotipia inducida por apomorfina en ratas (APO)

- 40 La estereotipia inducida por apomorfina (1,0 mg/kg, i.v.) (olfateo compulsivo, lamido, masticación) se puntuó cada 5 min a lo largo de la primera hora después de inyección de la apomorfina, seguido de un pretratamiento de intervalo de 1 hora con el compuesto de ensayo. El sistema de puntuación era: (3) pronunciado, (2) moderado, (1) ligero y (0) ausente. Criterios para la inhibición de la estereotipia inducida por el fármaco: menos de 6 puntuaciones de 3 (0,16% de falsos positivos), menos de 6 puntuaciones ≥ 2 (0,0% de falsos positivos), o menos de 7 puntuaciones ≥ 1 (0,81% falsos positivos). Los resultados de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 5.

Hiperlocomoción inducida por PCP en ratas (PCP)

Aparato

- 50 La actividad motora [actividad horizontal (locomoción) y actividad vertical (empinarse)] se midió en ratas macho Wiga (peso corporal: 175-275 g); alojados durante la noche en grupos de 7 ratas usando monitores de actividad basados en microprocesador (MED Associates; longitud x anchura x altura: 43,2 x 43,2 x 41,5 cm) a lo largo de un periodo de 30 min. La resolución del sistema se ajustó a 100 ms. La distancia total se definió como la distancia recorrida, medida por cambios en el número o posiciones de rayos xy interrumpidos (colocados en dos matrices de 32 rayos de luz infrarroja (separados 1,25 cm) perpendiculares entre sí en un plano horizontal (2,0 cm por encima del suelo). La intensidad de la luz dentro de los metros de actividad (medida en el centro a nivel del suelo) estaba en el intervalo entre 110 y 130 LUX.

Hiperlocomoción inducida por PCP en ratas

Las ratas macho Wiga (de 200 a 260 g) se pretrataron con compuesto de ensayo o disolvente (10 ml/kg, s.c.) y se colocaron en jaulas individuales. Después de un intervalo de tiempo predefinido (60 min), las ratas se estimularon con PCP (1,25 mg/kg, i.v.) y se midió la actividad motora a lo largo de un periodo de 30 min empezando inmediatamente después de la estimulación con PCP. Se adoptó el siguiente criterio de todo o nada para la inhibición inducida por fármaco: < 11000 recuentos (2,9% de falsos positivos en 102 ratas de control). Los resultados de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 5.

Ensayo de respuesta de evitación condicionada (CAR)

Aparato

El aparato consistía en una jaula interior rodeada de una jaula exterior. La jaula interior estaba compuesta de paredes transparentes, de material sintético (longitud x ancho x altura: 30 x 30 x 30 cm), una parte superior abierta y un suelo de rejilla hecho de 15 pares de barras de hierro (diámetro de 2 mm; distancia entre barras 6 mm). Las barras pares e impares se conectaron con una fuente de corriente alterna (1,0 mA; Coulbourn Instruments Solid State Shocker/Distributor), que podía ser interrumpida mediante un interruptor. La jaula exterior estaba compuesta del mismo material (longitud x ancho x altura: 40 x 40 x 36 cm), también con una parte superior abierta, con una distancia de 5 cm entre la jaula interior y la exterior en todos los lados. Para disminuir la cantidad de estímulos ambientales, tres paredes de la jaula exterior no eran transparentes. La pared frontal se dejó transparente para permitir inspeccionar al animal durante el ensayo. El borde superior de la jaula exterior e interior servía como un objetivo para las ratas al que saltar con las patas delanteras y traseras, respectivamente.

Condicionamiento de evitación y selección de animales

Desde su llegada al laboratorio el día del experimento, las ratas macho Wiga Wistar (230 ± 30 g) se alojaron en jaulas individuales provistas de material para lecho. Las ratas recibieron 5 sesiones de entrenamiento en intervalos de 15 min a lo largo de un periodo de 1 h, durante el cual las ratas fueron condicionadas para evitar una descarga eléctrica: la rata se puso en un suelo de rejilla no electrificada y la rejilla se electrificó 10 s después durante no más de 30 s, si la rata no saltaba fuera de la jaula. Solo las ratas que mostraron las respuestas de evitación correctas en las tres últimas sesiones de entrenamiento se incluyeron para los experimentos adicionales, y recibieron el compuesto de ensayo o disolvente inmediatamente después de la última sesión de entrenamiento.

Sesiones experimentales

Las ratas se sometieron a ensayo 3 veces, es decir, a los 60, 90 y 120 min después de inyección del compuesto de ensayo o disolvente. Se registró la latencia de evitación. La respuesta de evitación mediana obtenida a lo largo de tres sesiones experimentales para cada rata se usó para cálculos adicionales. Se seleccionó una latencia de evitación mediana >8 s como un criterio de todo o nada para la inhibición inducida por fármacos de la evitación (que ocurría en solo 1,5% de las ratas de control previamente tratadas con disolvente; n=66). Los resultados de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 5.

Ensayo de reconocimiento de objeto

Métodos

Animales

Se usaron 24 ratas Wistar macho de 5 meses de edad (Charles River, Países Bajos) (pesos corporales medios: 260 g). Los animales se alojaron en jaulas individuales estándar con lechos de serrín en una habitación con aire acondicionado (aproximadamente 20°C). Se mantuvieron con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12-horas (luces encendidas de 19,00 a 7,00 h) y tenían acceso libre a alimento y agua. Las ratas se alojaron en la misma habitación en la que se sometieron a ensayo. Una radio sonando suavemente proporcionaba ruido de fondo en la habitación. Todo el ensayo se hizo entre las 9,00 y las 17,00 h.

Tratamiento

El compuesto de ensayo se ensayó con tres dosificaciones diferentes (0,3, 1 y 3 mg/kg, p.o.) frente a una deficiencia de memoria inducida por escopolamina. Se usó PQ10 (1 mg/kg, v.o.), un inhibidor PD10 específico descrito, se usó como un compuesto de referencia y se disolvió en hidroxietilcelulosa al 98% (0,5%) en agua y polisorbato 80 al 2%. Se preparó diariamente disolución de escopolamina en disolución salina (0,1 mg/kg, 1 ml/kg i.p.).

El compuesto de ensayo se disolvió en agua acidificada (pH ~ 4). La disolución del compuesto se preparó diariamente y se ensayó con dosis de 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg v.o. (Volumen de inyección 2 ml/kg) y todas las ratas se trataron una vez con cada una de las condiciones de dosis. El experimentador no conocía que condiciones experimentales se estaban ensayando. La administración era siempre 30 minutos antes del ensayo 1. La escopolamina se inyectó justo después de dar el fármaco experimental.

Memoria de reconocimiento de objeto

El aparato consistía en una plataforma circular, 83 cm de diámetro. La mitad de la pared de 40 cm de alto estaba hecha de PVC gris, la otra mitad de PCV transparente. La intensidad de la luz era igual en las diferentes partes del aparato, ya que tubos rojos fluorescentes proporcionaban una iluminación constante de aproximadamente 20 lux en el suelo del aparato. Se pusieron dos objetos en posición simétrica a aproximadamente 10 cm de la pared gris. Cada objeto estaba disponible por triplicado. Se usaron cuatro conjuntos diferentes de objetos.

Una sesión de ensayo consistía en dos ensayos. La duración de cada ensayo era 3 minutos. Durante el primer ensayo (T1) el aparato contenía dos objetos idénticos (muestras). Las ratas se pusieron en el aparato de cara a la pared en el medio del segmento frontal (transparente). Después del primer periodo de exploración, la rata se devolvió a su jaula. Posteriormente, después de un intervalo de espera de 1 h, la rata se puso en el aparato para el segundo ensayo (T2). Se registraron manualmente los tiempos que estaba explorando cada objeto durante T1 y T2 con un ordenador personal.

La exploración se definió como sigue: dirigir la nariz al objeto a una distancia de no más de 2 cm y/o tocar el objeto con la nariz. Sentarse en el objeto no se consideraba un comportamiento de exploración. Con el fin de evitar la presencia de señales olfatorias los objetos se lavaron bien después de cada ensayo. Todas las combinaciones y posiciones de objetos se usaron de una forma equilibrada para reducir el potencial sesgo debido a preferencias por posiciones u objetos particulares.

Históricamente, las ratas Wistar muestran un buen rendimiento en la memoria de objetos cuando se interpone una espera de una hora entre el primer ensayo y el segundo ensayo. Después de una espera de veinticuatro horas las ratas no distinguen entre el objeto nuevo y el familiar en el segundo ensayo. Usando una espera de seis horas, el rendimiento de discriminación está entre el rendimiento de la espera de una hora y de veinticuatro horas, lo que sugiere un olvido dependiente de la espera en esta tarea.

Procedimiento

Las dos primeras semanas, los animales se manipularon diariamente y se adaptaron al procedimiento en dos días, es decir, se dejó que exploraran el aparato (sin ningún objeto) dos veces durante 3 minutos cada día. Después las ratas se adaptaron al procedimiento de ensayo y administración i.p. mediante una inyección salina (1,0 ml/kg) 30 minutos antes del primer ensayo hasta que mostraron un rendimiento de discriminación estable, es decir, una buena discriminación en un intervalo de 1 h y no discriminación en el intervalo de 24 h. Se determinó que la dosis óptima para la escopolamina era 0,1 mg/kg. El experimento real consistía en 6 días de ensayo. El día 1 y 6, la mitad de las ratas se trataron con PQ10/escopolamina, mientras que las otras se sometieron a tratamiento con solo el vehículo/disolución salina. El día 2-5, se ensayaron 3 dosis del compuesto de ensayo (0,3, 1 y 3 mg/kg) y un grupo que recibía su vehículo, frente a la escopolamina. Cada día, se ensayaron las tres dosis y el vehículo en seis ratas. Estos grupos se sometieron a ensayo en 4 días de ensayo consecutivos, dando como resultado 24 animales ensayados por cada una de las condiciones. Cada rata recibió cada una de las condiciones una vez. Los compuestos/vehículo se ensayaban siembre en lunes, miércoles y viernes con el fin de tener un periodo de lavado suficiente entre sesiones de compuesto.

Análisis estadístico

Las mediciones básicas eran los tiempos que las ratas estaban explorando un objeto durante T1 y T2. El tiempo que estaban explorando dos muestras idénticas se representa por "a1" y "a2". El tiempo que estaban en T2 explorando la muestra y el objeto nuevo se representa por "a" y "b", respectivamente. Se calcularon las siguientes variables: $e1 = a1 + a2$, $e2 = a + b$, y $d2 = (b - a)/e2$; e1 y e2 son mediciones del tiempo de exploración total en segundos (s) de ambos objetos durante T1 y T2, respectivamente; d2 es una medición relativa de discriminación corregida para la actividad de exploración (e2). Por lo tanto, no debería haber diferencias en los índices de d2 entre experimentos con tratamientos similares a intervalos similares. Los 24 animales recibieron cada dosis del compuesto de ensayo una vez durante el experimento. Se llevó a cabo el estadístico t de una muestra con el fin de evaluar por condición de tratamiento si d2 difería de cero. Sin embargo, la comparación del valor de d2 con el valor cero sin varianza puede no ser el modo más adecuado de analizar el reconocimiento (mayor probabilidad de hacer un error de tipo I). Por lo tanto, los efectos también se evaluaron por un ANOVA de una vía. En el caso de diferencia significativa entre las condiciones, se llevó a cabo un análisis a posteriori con correcciones de Bonferroni.

En la tabla 6, se da una visión general de los resultados del tratamiento con los compuestos de ensayo dados 30 minutos antes de T1 sobre el comportamiento de exploración y el rendimiento de la memoria. Se encontraron diferencias entre las condiciones de tratamiento en los tiempos de exploración en T1 ($e1$: $F(5,138) = 3,34$, $p < 0,01$), pero no en T2 ($e2$: $F(5,138) = 1,53$, n.s.). El análisis a posteriori mostró que la exploración en T1 era mayor en las condiciones de compuesto de ensayo 0,3 mg/kg y 3 mg/kg, comparado con las condiciones de vehículo/disolución salina.

El análisis de ANOVA mostró diferencias en el índice de discriminación d2 entre condiciones ($d2$: $F(5,138) = 4,67$, $p < 0,001$). El análisis a posteriori puso de manifiesto una discriminación significativamente mejor en los grupos tratados con vehículo/disolución salina, PQ10/escopolamina y compuesto de ensayo de 3 mg/kg, cuando se comparó con las condiciones de vehículo/escopolamina. Además, los índices de discriminación de estas condiciones

eran estadísticamente mayores que cero, que también era el caso para las condiciones de compuesto de ensayo de 1 mg/kg. Los resultados de este ensayo con un compuesto representativo se muestran en la siguiente tabla 6.

Hipolocomoción inducida por SCH-23390 en ratones

- 5 La hipolocomoción inducida por SCH-23390 (0,08 mg/kg, i.v.) se evaluó a lo largo de un periodo de 30 min empezando inmediatamente después de la estimulación con SCH-23390 en ratones macho NMRI previamente tratados 0,5 h antes con compuesto de ensayo o disolvente. La actividad media en ratones de control tratados con disolvente era 1540 ± 559 recuentos (media \pm DE; n = 103). Criterios para la inversión inducida por fármaco de la hipolocomoción inducida por SCH-23390: distancia total: > 2500 recuentos (2,9% falsos positivos en controles).

Para el compuesto 25, se obtuvo una DE₅₀ de 7,1 mg/kg.

- 10 Tabla 4. Datos farmacológicos para compuestos de acuerdo con la invención.

pCl₅₀ corresponde a -log Cl₅₀ expresado en mol/l.

DE₅₀ es la dosis (mg/kg de peso corporal) a la que 50% de los animales ensayados muestran el efecto.

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
45	7.7	3.1*
46	7.6	5*
47	7.55	n.e.

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
48	7.48	3.1
49	7.33	5
50	7.32	5

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
51	7.3	1.2
52	7.28	3.1
53	7.27	5
54	7.25	n.e.
55	7.24	n.d.
56	7.24	3.1*
57	7.22	1.2
58	7.17	n.d.
27	7.13	n.d.
59	7.13	n.e.
60	7.12	n.e.
61	7.1	5
62	7.1	n.d.
63	7.08	n.d.
64	7.08	n.e.
5	7.07	n.d.
40	7.07	5
65	7.07	5
66	7.07	n.e.
67	7.07	3.1*
68	7.06	3.1
69	7.05	5
70	7.04	5
71	7.02	5
72	7.02	1.2
73	7.02	n.e.
74	7.02	n.d.
10	7.01	1.2
22	7.01	n.d.
75	7	n.e.
76	6.99	3.1
77	6.99	<=10
78	6.98	1.2

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
30	6.97	1.2
79	6.97	5
80	6.95	n.e.
81	6.95	n.d.
82	6.94	3.1
83	6.94	n.d.
84	6.93	n.d.
85	6.92	n.e.
86	6.91	n.e.
87	6.9	n.d.
88	6.88	n.e.
20	6.87	1.2
89	6.87	<=10
90	6.87	n.d.
91	6.87	n.d.
92	6.87	n.e.
93	6.87	n.e.
36	6.86	3.1
94	6.86	n.d.
4	6.85	3.1
7	6.85	1.2
35	6.85	5
95	6.85	n.d.
96	6.85	5
97	6.84	2.0
98	6.84	n.e.
33	6.83	0.8
99	6.82	n.d.
42	6.81	5
100	6.81	5
19	6.79	n.d.
101	6.79	3.1
102	6.78	5

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
103	6.78	n.d.
21	6.77	1.2
104	6.77	5
105	6.76	n.d.
106	6.76	n.d.
107	6.76	5
26	6.75	n.d.
108	6.75	n.d.
109	6.75	n.e.
25	6.72	1.2
16	6.71	1.0
18	6.71	n.d.
110	6.67	3.1
29	6.66	1.2
31	6.66	n.d.
111	6.66	n.d.
24	6.63	n.d.
38	6.63	<=10
41	6.63	5
112	6.63	n.d.
6	6.62	<=2.5
113	6.6	n.d.
34	6.58	1.2*
114	6.58	n.d.
115	6.58	5
15	6.56	1.2
17	6.56	n.d.
116	6.56	n.d.
1	6.51	0.8*
117	6.51	n.e.
118	6.51	n.d.
8	6.5	1.2
119	6.49	n.d.

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
120	6.46	n.e.
12	6.43	<=2.5
23	6.43	n.d.
121	6.43	n.d.
122	6.42	n.d.
123	6.4	n.d.
124	6.39	n.d.
125	6.35	n.e.
3	6.34	5
14	6.34	n.e.
28	6.34	1.2*
126	6.34	n.e.
127	6.34	n.e.
128	6.33	n.e.
32	6.32	n.e.
37	6.31	n.e.
129	6.3	n.e.
130	6.3	n.d.
11	6.29	n.e.
131	6.27	n.e.
132	6.27	n.e.
133	6.26	n.e.
44	6.25	n.e.
134	6.25	<=10
135	6.25	n.e.
136	6.24	n.d.
13	6.21	n.d.
137	6.2	n.e.
9	6.17	n.e.
2	6.15	n.e.
138	6.14	n.d.
139	6.11	n.e.
43	6.06	n.e.

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
140	6.06	n.e.
39	6.03	n.e.
141	6.02	5

Comp. n°	PDE10A2 pCl ₅₀	APO DE ₅₀ (mg/kg)
142	n.e.	n.e.
143	n.e.	n.e.

<= significa que en 60% de los animales, el compuesto se encontró que era activo al nivel de dosis indicado. n.e. significa no ensayado. n.d. significa que se encontró que el compuesto que no era activo a la concentración de 2,5 o 10 mg/kg, tomado como valor umbral, y no se ensayó más. * significa que el compuesto no era soluble y se ensayó por vía oral como una suspensión.

5

Tabla 4a. Selectividad in vitro de los compuestos representativos 16, 25 y 33.

Tipo de PDE	10A	1B	2A	3A	4D	5A	6AB	7A	8A	9A	11A
Cl ₅₀ (µM) comp. n° 16	0,19	6,7	45,7	100	33,9	41,7	64,6	>100	>100	>100	67,6
Cl ₅₀ (µM) comp. n° 25	0,16	>100	42,7	112	58,9	33,9	96,5	>100	>100	>100	66,1
Cl ₅₀ (µM) comp. n° 33	0,5	2,95	>10	>10	>10	>10	n.e.	>10	n.e.	>10	>10

n.e. significa no ensayado.

Tabla 4b. Selectividad in vitro de compuestos ensayados en isoformas de PDE ensayadas.

Isoforma de PDE	Selectividad
PDE2A	≥10 veces, excepto el compuesto 119 (selectividad >3,02 veces)
PDE4D	≥10 veces, excepto para los compuestos 10, 15, 45, 46, 48, 50, 51, 53, 63, 65, 66, 87, 94, 112, 124 y 130 (selectividad < 10 veces)
PDE5A	≥10 veces, excepto para los compuestos 10, 19, 43, 45, 46, 50, 51, 66, 87, 94, 95, 112 y 121 (selectividad <10 veces)
PDE6AB	≥10 veces, para todos los compuestos que se ensayaron
PDE7A	> 10 - 100 veces
PDE8A1	>10 veces
PDE9	>10 - 100 veces, excepto 78 (selectividad <10 veces)
rPDE10A	Cl ₅₀ 0,020 - 0,955 µM
PDE11A	≥10 veces, excepto 22, 27, 38, 42, 45, 46, 49, 50, 51, 56, 66, 67, 69, 79, 82, 88, 96, 97, 101, 102, 104, 113, 121, 128, 133 y 138 (selectividad <10 veces)

Tabla 5. Datos farmacológicos para compuestos de acuerdo con la invención en los ensayos de ocupación, PCP y CAR

Comp. n°	DE ₅₀ ocupación (mg/kg)	% de Ocup. con 10 mg/kg	DE ₅₀ PCP (mg/kg)	DE ₅₀ CAR (mg/kg)
1	>10 39% ocup. ^a	-	n.e.	n.e.
4	-	28	n.e.	n.e.
7	4,1	-	n.e.	n.e.
8	2,6	-	n.e.	n.e.
10	1,8	-	n.e.	n.e.
12	>10 22% ocup.	-	n.e.	n.e.
15	1,5	-	n.e.	n.e.
16	1,1	-	1,54	2,0
20	3,8	-	n.e.	n.e.
21	2,1	-	n.e.	n.e.
25	4,6	-	2,0	4,1
28	>10 31% ocup.	-	n.e.	n.e.
30	3,4	-	n.e.	n.e.
34	-	52	n.e.	n.e.
42	-	59	n.e.	n.e.
45	-	53 ^a	n.e.	n.e.
46	-	41	n.e.	n.e.
48	-	53	n.e.	n.e.
50	-	72	n.e.	n.e.
51	-	61	n.e.	n.e.
52	5,5	-	≤10	n.e.
53	n.e.	n.e.	≤40	n.e.
57	8,0	-	n.e.	5,0
67	-	55	n.e.	n.e.
69	-	67	2,0	n.e.
70	n.e.	n.e.	3,2	n.e.
72	6,4	-	2,0	n.e.
78	-	76	n.e.	n.e.
97	5,6	-	5,4	12,3
107	-	62	n.e.	n.e.
113	-	11	n.e.	n.e.
118	-	0	n.e.	n.e.
130	-	10	n.e.	n.e.
135	>10 29% ocup. ^a	-	n.e.	n.e.

Ocup. significa ocupación. DE₅₀ significa dosis eficaz. En el ensayo de ocupación todos los compuestos se administraron por vía s.c., excepto los compuestos indicados con (°), que se administraron vía oral.

Tabla 6. Efectos del compuesto de ensayo en la memoria a corto plazo

5 Valores medios (± EEM) de A) tiempos de exploración (s) en el primer (e1) y segundo (e2) ensayo, y B) el índice de discriminación (d2).

		Disolución salina	Escop. (0,1 mg/kg)	Escop. (0,1 mg/kg)	Escop. (0,1 mg/kg)	Escop. (0,1 mg/kg)	Escop. (0,1 mg/kg)
		Vehículo	Vehículo	comp. n° 16 (0.3 mg/kg)	comp. n° 16 (1 mg/kg)	comp. n° 16 (3 mg/kg)	PQ10 (1mg/kg)
A)	e1	18,51 (±1,15)	23,39 (±1,45)	26,16 (±1,40)	23,47 (±1,74)	24,70 (±1,48)	22,32 (±1,25)
	e2	21,55 (±1,60)	24,94 (±1,24)	23,35 (±1,63)	25,63 (±1,54)	26,20 (±1,72)	22,63 (±1,01)
B)	d2	0,29 (±0,05)***	0,04 (±0,06)	0,08 (±0,05)	0,23 (±0,04)***	0,25 (±0,05)***	0,27 (±0,04)***

* indica que no hay diferencias significativas de cero (*p < 0,5; **p < 0,1; ***p < 0,001)

E. Ejemplos de composiciones previstas

El "principio activo" como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere al compuesto final de fórmula (I), las sales

farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicas isómeras del mismos.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como siguen:

1. Comprimidos

Principio activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

- 5 En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir por la misma cantidad de cualquiera de los otros compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ilustrados.

2. Suspensión

- 10 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Composición inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5% en peso del principio activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

- 15 4. Pomada

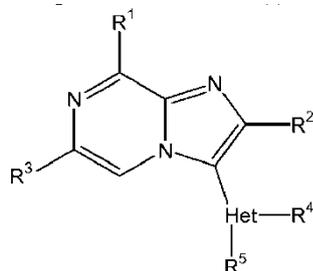
Principio activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir por la misma cantidad de cualquiera de los otros compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ilustrados.

- 20

REIVINDICACIONES

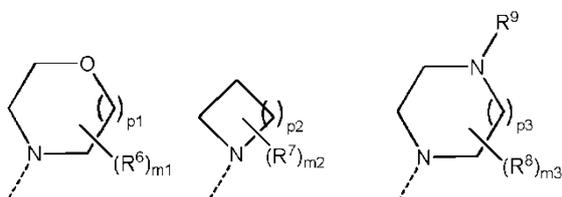
1.- Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una forma estereoisómera del mismo, en donde

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1), (a-2) y (a-3);



(a-1)

(a-2)

(a-3);

en donde

cada R^6 , R^7 , R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor; alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor;

10 R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada m_1 , m_2 , y m_3 se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p_2 se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

cada p_1 y p_3 se selecciona independientemente de 1 y 2;

15 o R^1 se selecciona del grupo que consiste en piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y alquiloxi C_{1-4} ; y tetrahidropiranilo no sustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-8} ; alquiloxi C_{1-4} ; y ciano;

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-8} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor;

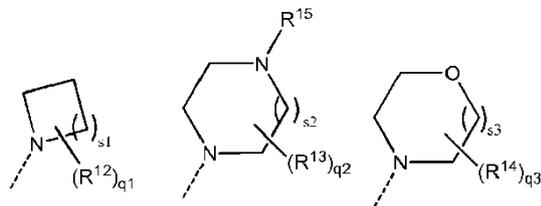
Het es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; piridazinilo; pirazinilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; imidazolilo; pirazolilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxadiazolilo y triazolilo;

25 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-8} ; (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (cicloalquil C_{3-8})-alquiloxi C_{1-4} ; (alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4})oxi; (alquil C_{1-4})-carbonilo; (alquil C_{1-4})carbonil-alquilo C_{1-4} ; (cicloalquil C_{3-8})-carbonilo; (cicloalquil C_{3-8})-carbonil-alquilo C_{1-4} ; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C_{1-4} ;

30 bencilo no sustituido; bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C_{1-4} ; tetrahidrofuranilo no sustituido; tetrahidrofuranilmetilo; tetrahidropiranilo no sustituido; tetrahidropiranilmetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR¹⁰R¹¹) C_{1-4} alquilo; y NR¹⁰R¹¹;

R⁵ es hidrógeno o fluoro;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o considerados junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3)



(b-1)

(b-2)

(b-3);

5 en donde cada R¹², R¹³ y R¹⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada q₁, q₂ y q₃ se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

s₁ se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

cada s₂ y s₃ se selecciona independientemente de 1 y 2;

10 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisómera del mismo, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1), un radical de fórmula (a-2); un radical de fórmula (a-3); piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o alquiloxi C₁₋₄; y tetrahidropirranilo no sustituido;

15 en donde

cada R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; y alquiloxi C₁₋₄;

R⁹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada m₁, m₂ y m₃ se selecciona de 0, 1 y 2;

p₂ se selecciona de 2 y 3;

20 cada p₁ y p₃ es 1;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; prop-2-ilo; trifluorometilo; ciano; metoxi y ciclopropilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; trifluorometilo; 3,3,3-trifluoropropilo; y ciclopropilo; y

25 Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; 1H-pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; 1H-imidazolilo; y 1H-pirazolilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquilC₃₋₈)-alquiloC₁₋₄; alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; (cicloalquilC₃₋₈)-alquiloxiC₁₋₄; (alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₄)oxi; (alquilC₁₋₄)carbonil-alquiloC₁₋₄; (cicloalquilC₃₋₈)carbonil-alquiloC₁₋₄; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o alquiloxi C₁₋₄; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o alquiloxi C₁₋₄; tetrahidrofuranilo no sustituido; tetrahidrofuranilmetilo; tetrahidropirranilo no sustituido; tetrahidropirranilmetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR¹⁰R¹¹)-alquiloC₁₋₄; y NR¹⁰R¹¹;

35 en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o considerados junto con el átomo de nitrógeno del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3); en donde

cada R¹², R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄;

R¹⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada q₁, q₂ y q₃ se selecciona de 0, 1 y 2;

s_1 se selecciona de 2 y 3;

cada s_2 y s_3 es 1;

y R^5 es como se define en la reivindicación 1;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisómera del mismo,

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1); un radical de fórmula (a-2); piridin-3-ilo no sustituido; y piridin-4-ilo no sustituido;

en donde cada m_1 , m_2 y m_3 es 0; p_2 se selecciona de 2 y 3; y cada uno de p_1 y p_3 es 1;

10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; fluoroetilo; fluoropropilo; difluoroetilo; trifluorometilo; trifluoroetilo; (difluorociclopropil)metilo; hidroxialquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-8} ; (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-4} ; trifluorometiloxi; trifluoroetiloxi; (cicloalquil C_{3-8})-alquiloxi C_{1-4} ; (alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4})oxi; (alquil C_{1-4})carbonil-alquilo C_{1-4} ; (cicloalquil C_{3-8})-carbonil-alquilo C_{1-4} ; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con halógeno; tetrahidrofuranilo no sustituido;

15 tetrahidropirranilo no sustituido; tetrahidrofuranilmetilo; tetrahidropirranilmetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR¹⁰R¹¹)-alquilo C_{1-4} ; y NR¹⁰R¹¹;

en donde R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o considerados junto con el nitrógeno pueden ser un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3), en donde

R^{12} es alquiloxi C_{1-4} ;

20 s_1 es 2;

q_1 se selecciona de 0 y 1;

cada q_2 y q_3 es 0;

cada s_2 y s_3 es 1; y

R^{15} es hidrógeno;

25 y R^2 , R^3 , Het y R^5 son como se definen en la reivindicación 1 o 2;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisómera del mismo,

en donde

30 R^1 se selecciona del grupo que consiste en morfolin-4-ilo no sustituido; piridin-3-ilo no sustituido; piridin-4-ilo no sustituido y pirrolidin-1-ilo no sustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; prop-2-ilo; trifluorometilo; ciano; metoxi y ciclopropilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; trifluorometilo; 3,3,3-trifluoropropilo; y ciclopropilo; y

35 Het se selecciona del grupo que consiste en piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; 1H-pirrol-3-ilo; 1,3-oxazol-4-ilo; 1,3-tiazol-5-ilo; 1H-imidazol-5-ilo; y 1H-pirazol-5-ilo;

R^4 es hidrógeno; metilo; etilo; prop-2-ilo; 2-metilpropilo; 2-fluoroetilo; 3-fluoropropilo; 2,2-difluoroetilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2,2-difluorociclopropilmetilo; 2-hidroxietilo; ciclopropilo; ciclopropilmetilo; metiloxi; 1-metiletiloxi; etiloximetilo; 2-metiloxietilo; 2-etiloxietilo; 3-metiloxipropilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-2-metilpropilo; 2-(1-metiletoxi)-etilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxipropilo; 1-metoxiprop-2-ilo; 1-metoxibut-2-ilo; 2-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxibutilo; 2,2,2-trifluoroetiloxi; ciclopropilmetiloxi; (2-metiloxietil)oxi; 2-metoxi-2-metilpropiloxi; 2-oxopropilo; 3-oxobutilo; 2-ciclopropil-2-oxoetilo; 4-fluorofenilo; 2-clorobencilo; 4-clorobencilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidrofuran-2-ilmetilo; tetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo; piridin-2-ilmetilo; piridin-3-ilmetilo; piridin-4-ilmetilo; quinolin-2-ilmetilo; (1-metiletil)amino; pirrolidin-1-ilo; piperazin-1-ilo; morfolin-4-ilo; 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo; 2-pirrolidin-1-iletilo; y 2-morfolin-4-iletilo;

45 R^5 es hidrógeno o fluoro;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol-3-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

5 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-metil-3-[2-(2-metilpropil)-5-tiazolil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

10 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]pirazina;

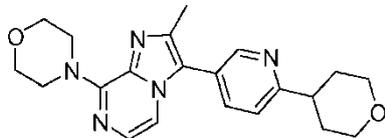
3-[6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina; y

3-[2-(2-metoxietil)-5-pirimidinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]pirazina;

15 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene la fórmula



7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para usar como un medicamento.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para usar en el tratamiento o en la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos, psiquiátricos o metabólicos.

25 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para usar en el tratamiento o en la prevención de un trastorno seleccionado del grupo de trastornos psicóticos; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; trastornos de toxicomanía; dolor y trastornos metabólicos.

30 11. Un compuesto o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno psicótico se selecciona de esquizofrenia y psicosis inducida por drogas; el trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada; el trastorno de movimiento se selecciona de enfermedad de Huntington, discinesia y enfermedad de Parkinson; el trastorno del estado de ánimo se selecciona de depresión y trastornos bipolares; el trastorno neurodegenerativo se selecciona de demencia tal como demencia en la enfermedad de Alzheimer; el trastorno o afección que comprende un síntoma de deficiencia de
35 atención y/o cognición es el trastorno de deficiencia de atención/hiperactividad; abuso de drogas; el dolor se selecciona de estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático; el trastorno metabólico se selecciona de diabetes y obesidad.

12. Un compuesto o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde el trastorno es esquizofrenia o enfermedad de Huntington.

40 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un agente farmacéutico adicional para usar en el tratamiento o prevención de una afección como se ha citado en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

14. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7, caracterizada porque se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

15. Un producto que comprende

5 (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y

(b) un agente farmacéutico adicional,

como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una afección como se cita en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.