

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 205**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 241/26** (2006.01)

**C07D 241/28** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2015 PCT/US2015/015841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015 E 15707836 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 3105216**

54 Título: **Moduladores pirazínicos de GPR6**

30 Prioridad:

**14.02.2014 US 201461940294 P**

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

**27.02.2019**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**REICHARD, HOLLY;  
ADAMS, MARK E.;  
BROWN, JASON W.;  
HITCHCOCK, STEPHEN;  
KIKUCHI, SHOTA;  
LAM, BETTY;  
MONENSCHIN, HOLGER;  
SUN, HUIKAI y  
HOPKINS, MARIA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 702 205 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

Moduladores pirazínicos de GPR6

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a química médica, farmacología y medicina.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

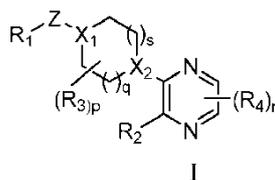
La presente invención proporciona compuestos que son moduladores de receptores acoplados a proteína G 6 (en lo sucesivo referidos como GPR6). GPR6 es un GPCR que señaliza a través de la vía Gs. Los receptores de GPR6 están altamente expresados en el sistema nervioso central (SNC), en particular las neuronas espinosas medias (NEM) de estriado, con expresión mínima en tejidos periféricos. Las principales dianas estriatales de la innervación dopaminérgica residen en las neuronas espinosas medias (NEM) de las vías eferentes estriatopálida (indirecta) y estriatonigral (directa). Las NEM de la vía eferente directa expresan receptores de dopamina D1 mientras que los de la vía indirecta expresan receptores D2. GPR6 está enriquecido en NEM que expresan receptores D2 en el estriado donde la actividad de GPR6 es funcionalmente opuesta a la señalización del receptor D2. El antagonismo o el agonismo inverso de GPR6 acoplado a Gs disminuyen el AMPc en las NEM y proporciona una alternativa funcional a la activación mediada por dopamina de los receptores D2. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluida la enfermedad de Parkinson.

15

20

## RESUMEN DE LA INVENCION

25 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

donde

30

R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

X<sub>1</sub> es N y X<sub>2</sub> es CH; o

X<sub>1</sub> es CH y X<sub>2</sub> es N; o

35

X<sub>1</sub> es N y X<sub>2</sub> es N;

cuando X<sub>1</sub> es N, Z se selecciona de entre el grupo que consiste en alquileno C<sub>1</sub>, haloalquileno C<sub>1</sub>, -C(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-; cuando X<sub>1</sub> es CH, Z se selecciona de entre el grupo que consiste en alquileno C<sub>1</sub>, haloalquileno C<sub>1</sub>, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

q es 1;

40

s es 1;

R<sub>2</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub>, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y trifluorometilo;

p es 0, 1 o 2;

45

R<sub>4</sub>, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo, halo, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, -C(O)-R<sub>8</sub>, -C(O)-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) y -C(O)-OR<sub>11</sub>;

r es 1 o 2;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

R<sub>7</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclilo C<sub>3-6</sub>;

50

R<sub>8</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>,

heteroarilo C<sub>1-10</sub> y heterociclilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; o

55

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 eslabones que tiene opcionalmente 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de entre el grupo N, O y S y

opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> y sustituido en cualquier nitrógeno del anillo adicional por un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub>; y

5 R<sub>11</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarboxilato de dimetilo y no sea 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbaldéhid.

10

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden: un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de GPR6 y son útiles para tratar una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo trastornos del movimiento que incluyen enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa y enfermedad de Huntington, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos bipolares y depresión. Así, la presente invención también se refiere a procedimientos de tratamiento de las condiciones asociadas con GPR6 descritas en la presente memoria que comprende la administración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención. La presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso como un medicamento, lo que incluye su uso en el tratamiento de las condiciones asociadas con GPR6 descritas en la presente memoria y proporciona el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar las condiciones asociadas con GPR6 descritas en la presente memoria.

25 La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar moduladores de GPR6 y productos intermedios de los mismos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 El término "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, tioalcoxi C<sub>1-4</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, amido C<sub>1-7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, carbonilo C<sub>1-5</sub>, sulfonilo C<sub>1-8</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo, nitro, oxo, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido y arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido.

Más en particular "alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-10</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

Más en particular todavía "alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono.

50 El término "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, tioalcoxi C<sub>1-4</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, amido C<sub>1-7</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, carbonilo C<sub>1-5</sub>, sulfonilo C<sub>1-8</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, oxo, heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido.

55

Más en particular "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-10</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

60

Más en particular todavía "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

5

El término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono sustituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno. Más en particular, el término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a fluorometilo y difluorometilo.

10 El término "sulfonilo C<sub>1-8</sub>" se refiere a un sulfonilo unido a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un fenilo opcionalmente sustituido.

El término "alquilenilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a una cadena de alquilenilo divalente lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono.

15

El término "haloalquilenilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a una cadena de alquilenilo divalente lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno. Más en particular, el término "haloalquilenilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a fluorometileno y difluorometileno.

20 El término "alcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un alquilo C<sub>1-4</sub> unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente

25 sustituido y arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido. Si bien se entiende que cuando el sustituyente opcional es alcoxi C<sub>1-4</sub> o hidroxilo entonces el sustituyente generalmente no es alfa en el punto de unión a alcoxi, el término "alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido" incluye fracciones estables e incluye específicamente trifluorometoxi, difluorometoxi y fluorometoxi.

30 Más en particular "opcionalmente sustituido alcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo y fenilo opcionalmente sustituido. Más en particular todavía "opcionalmente sustituido alcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a trifluorometoxi, difluorometoxi y fluorometoxi.

35 El término "amida C<sub>1-9</sub>" se refiere a un grupo -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> en el que R<sub>a</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>b</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-3</sub> alquilo y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "amido C<sub>1-7</sub>" se refiere a un grupo -NHC(O)R<sub>c</sub> en el que R<sub>c</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

40

El término "carbamoilo C<sub>1-5</sub>" se refiere a un carbamato unido a O- o N- sustituido por un alquilo C<sub>1-4</sub> terminal.

El término "ureido C<sub>1-5</sub>" se refiere a una urea opcionalmente sustituida por un alquilo C<sub>1-4</sub>.

45

El término "alquilamino C<sub>1-8</sub>" se refiere a un grupo -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub> en el que R<sub>d</sub> es un alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>e</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>.

El término "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a un hidrocarburo conjugado insaturado monocíclico o policíclico que tiene de cinco a diez átomos de carbono e incluye fenilo y naftilo.

50

Más en particular "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo.

El término "opcionalmente sustituido arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, tioalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, amido C<sub>1-7</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, carbonilo C<sub>1-5</sub>, sulfonilo C<sub>1-8</sub>, carbamoilo C<sub>1-5</sub>, sulfonilamido C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, aminosulfonilo C<sub>1-10</sub>, ureido C<sub>1-5</sub>, ciano, halo e hidroxilo.

55

60 Más en particular "arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a

5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halo, hidroxilo, amino, trifluorometilo y trifluorometoxi.

Más en particular todavía "arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

El término "oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>" se refiere a un grupo oxicarbonilo (-CO<sub>2</sub>H) y un éster de alquilo C<sub>1-4</sub> del mismo.

10 El término "carboniloxi C<sub>1-5</sub>" se refiere a un grupo carboniloxi (-O<sub>2</sub>CR<sub>f</sub>), en el que R<sub>f</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, acetoxi.

El término "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" se refiere a un anillo de alquilo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente (pero no totalmente) insaturado de tres a ocho átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Se entiende que el término incluye ciclopentilo y ciclohexilo benzofusionado.

El término "cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, amida C<sub>1-9</sub>, amido C<sub>1-7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo, nitro, oxo, heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más en particular "sustituido cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-4</sub>, halo y hidroxilo.

El término "cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>" se refiere a un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> unido a través de un oxígeno.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a un átomo de cloro, fluro, bromo o yodo.

30 El término "heterociclilo C<sub>3-6</sub>" se refiere a un anillo saturado o parcialmente (pero no totalmente) insaturado monocíclico o bicíclico de 4 a 8 eslabones que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el anillo incluye opcionalmente un carbonilo para formar una lactama o lactona. Se entiende que cuando se incluye azufre, el azufre puede ser -S-, -SO- y -SO<sub>2</sub>-. También se incluyen en el término sistemas bicíclicos espirofusionados. Por ejemplo, pero sin limitarse a ello, el término incluye azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, oxetano, dioxolano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurilo, hexahidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidroimidazolilo y similares. Se entiende que un heterociclilo C<sub>3-6</sub> puede estar unido como un sustituyente a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

40 Más en particular "heterociclilo C<sub>3-6</sub>" se selecciona de entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, oxetano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano y tetrahidrofurilo.

45 El término "opcionalmente sustituido heterociclilo C<sub>3-6</sub>" se refiere a un heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido en los carbonos del anillo por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, amida C<sub>1-9</sub>, amido C<sub>1-7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halo, hidroxilo, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido; y opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más en particular "heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido en los carbonos del anillo por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halo y hidroxilo y opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con un alquilo C<sub>1-4</sub>.

60 El término "heteroarilo C<sub>1-10</sub>" se refiere a un anillo o sistema de anillos totalmente insaturado monocíclico o policíclico de cinco a trece eslabones con de uno a diez átomos de carbono y uno o más, normalmente de uno a cuatro, heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, pero sin

limitarse a ello, el término incluye furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, azepinilo, diazepinilo, benzazepinilo, benzodiazepinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzopirazinilo, benzopirazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, 5 pirrolopiridilo, quinazolilo, tienopiridilo, imidazopiridilo, quinolilo, isoquinolilbenzotiazolilo y similares. Se entiende que un heteroarilo C<sub>1-10</sub> puede estar unido como un sustituyente a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo donde dicho modo de fijación está disponible, por ejemplo, para un pirrolilo, indolilo, imidazolilo, pirazolilo, azepinilo, triazolilo, pirazinilo, etc.

10 Más en particular "heteroarilo C<sub>1-10</sub>" se selecciona de entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo y pirimidilo.

El término "heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes en carbono seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en amino, 15 alquilamino C<sub>1-8</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, amido C<sub>1-7</sub>, carbamoilo C<sub>1-5</sub>, sulfonilamido C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, aminosulfonilo C<sub>1-10</sub>, ureido C<sub>1-5</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, ciano, halo, hidroxilo, oxo, nitro, carbonilo C<sub>1-5</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub> y sulfonilo C<sub>1-8</sub> y opcionalmente sustituido por un sustituyente en cada nitrógeno seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, sulfonilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

20 Más en particular "heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes en carbono seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halo, hidroxilo, oxo, trifluorometilo y trifluorometoxi y opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo con un alquilo C<sub>1-4</sub>.

25 Más en particular todavía "heteroarilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C<sub>1-10</sub> seleccionado de entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, diazolilo, piridilo, pirimidilo y triazolilo cada uno opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halo, trifluorometilo y 30 trifluorometoxi y opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo con un metilo.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno con doble enlace al carbono al que está unido para formar el carbonilo de una cetona o aldehído. Por ejemplo, un radical de piridona se contempla como un heteroarilo C<sub>1-10</sub> sustituido en oxo.

35 El término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfonilo C<sub>1-8</sub> y trifluorometilo.

40 Más en particular "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino C<sub>1-9</sub>, alquilamino C<sub>1-8</sub>, oxicarbonilo C<sub>1-5</sub>, ciano, halo, hidroxilo, nitro y trifluorometilo.

El término "sulfonilamido C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo -NHS(O)<sub>2</sub>-R<sub>g</sub> donde R<sub>g</sub> se selecciona de entre el grupo que 45 consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "aminosulfonilo" se refiere a un -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

El término "aminosulfonilo C<sub>1-10</sub>" se refiere a un grupo -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub> donde R<sub>h</sub> se selecciona de entre el grupo que 50 consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>i</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "tioalcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un alquilo C<sub>1-4</sub> unido a través de un átomo de azufre.

55 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de ácidos o bases orgánicas y ácidos o bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Dichas sales son bien conocidas en la técnica e incluyen las descritas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Un ejemplo es la sal clorhidrato.

El término "sustituido", que incluye cuando se usa en "opcionalmente sustituido" se refiere a cuando uno o más 60 radicales hidrógeno de un grupo son sustituidos por radicales distintos de hidrógeno (sustituyentes). Se entiende que

los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición sustituida. Las combinaciones de grupos y sustituyentes contempladas por esta invención son las que son estables o químicamente viables.

5 El término "estable" se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción. En un ejemplo no limitativo, un compuesto estable o un compuesto químicamente viables es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante aproximadamente semana.

10 Se entiende que, cuando los términos definidos en la presente memoria mencionan una serie de átomos de carbono, el número mencionado se refiere al grupo mencionado y no incluye cualquier carbono que pueda estar presente en cualquier sustituyente opcional del mismo.

15 El experto en la materia observará que algunos de los compuestos de la presente invención existen como isómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, lo que incluye isómeros, enantiómeros y diastereómeros geométricos, en cualquier proporción, se contemplan como incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 El experto en la materia observará que algunos de los compuestos de la presente invención existen como tautómeros. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se contemplan como incluidas dentro del alcance de la presente invención.

25 Los compuestos de la invención incluyen también todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables, en las que al menos un átomo está sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico, aunque una masa atómica diferente de la masa atómica predominante. Los isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la fórmula I incluyen isótopos radiactivos.

30 Los términos "compuestos de la invención" y "un compuesto de la invención" y "compuestos de la presente invención" y similares incluyen la realización de fórmula I y las otras realizaciones más en particular comprendidas por la fórmula I descrita en la presente memoria y los compuestos ejemplificados descritos en la presente memoria y una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de estas realizaciones.

(a) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I donde  $X_1$  es CH y  $X_2$  es N.

(b) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I donde  $X_1$  es N y  $X_2$  es N.

(c) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I y la realización (a) y (b) donde un  $R_4$  es ciano.

35 (d) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I y la realización (a) y (b)  $R_4$  se selecciona de entre el grupo ciano,  $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$  y  $-C(O)-OR_{11}$ .

(f) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I y las realizaciones (a), (b), (c) y (d) donde Z es alquileo  $C_1$ .

40 (g) Una realización se refiere a compuestos fórmula I y las realizaciones (a), (b), (c) y (d) donde Z es haloalquileo  $C_1$ .

(h) Una realización se refiere a compuestos fórmula I y las realizaciones (a), (c) y (d) donde Z es  $-O-$ .

(i) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I y las realizaciones (a), (b), (c) y (d) donde Z es  $-C(O)-$ .

45 (j) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I y las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) y (i) donde  $R_2$  es  $-NR_6R_7$ . En otra realización dentro de la realización (j),  $R_6$  es hidrógeno y  $R_7$  es alquilo  $C_{1-6}$ . En otra realización más dentro de la realización (j),  $R_6$  es hidrógeno y  $R_7$  es cicloalquilo  $C_{3-8}$ . En otra realización más dentro de la realización (j),  $R_6$  es hidrógeno y  $R_7$  es heterociclilo  $C_{3-6}$ .

(m) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I y las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l) donde  $R_4$  es ciano y r es 2.

50 (m) Una realización se refiere a compuestos de la fórmula I y las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l) donde r es 1.

(ay) Otra realización se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de las realizaciones anteriores.

(az) Otra realización se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los compuestos ejemplificados.

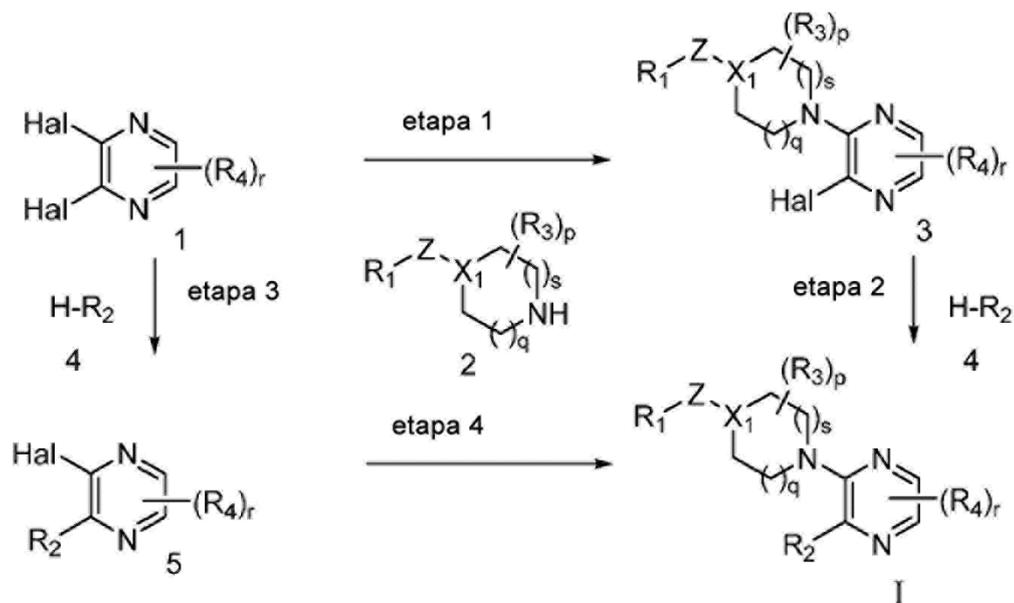
55 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante diversos procedimientos, algunos de los cuales se describen a continuación. Todos los sustituyentes, salvo que se indique lo contrario, son tal como se define anteriormente. Los productos de cada etapa pueden recuperarse por procedimientos convencionales que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares. Los procedimientos pueden requerir protección de ciertos grupos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo para minimizar las reacciones no deseadas. La selección, el uso y la eliminación de grupos protectores son bien

60

conocidos y valorados como práctica estándar, por ejemplo T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991). En los esquemas mostrados a continuación los materiales de partida están comercialmente disponibles o bien pueden prepararse fácilmente por procedimientos bien conocidos en la técnica.

5

## Esquema A



El Esquema A representa la formación de compuestos en los que  $X_2$  es N.

- 10 En el Esquema A, etapa 1, un compuesto apropiado de fórmula 1 se pone en contacto con un compuesto apropiado de fórmula 2 para proporcionar un compuesto de fórmula 3. Un compuesto apropiado de fórmula 1 es aquel en el que Hal es un halógeno y  $R_4$  y  $r$  son tal como se desea en el compuesto final de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula 2 es aquel en el que  $R_1$ , Z,  $R_3$ ,  $p$ ,  $s$  y  $q$  son tal como se desea en el compuesto final de fórmula I o dan lugar a  $R_1$ , Z y  $R_3$  tal como se desea en el compuesto final de fórmula I. Los compuestos de la fórmula 2 están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse fácilmente por procedimientos bien conocidos en la técnica.
- 15 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula 2 donde Z es oxígeno pueden prepararse por la reacción de Mitsunobu entre un piperidinol y un alcohol arílico.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado como dioxano, n-butanol, sulfóxido de dimetilo y similares con o sin base tal como diisopropiletilamina y trietilamina. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 0 a 80°C.

Se entiende que un compuesto de fórmula 1 puede tratarse también con piperazina para dar lugar a compuestos en los que  $X_1$  es N. El derivado de piperazina puede modificarse además por aminación, alquilación, arilación, amidación, sulfonilación reductoras y similares para proporcionar un compuesto de fórmula 3. Además la piperazina puede protegerse y elaborarse tal como se menciona anteriormente después de la desprotección en una etapa posterior si se desea.

En el Esquema A, etapa 2, un compuesto de fórmula 3 se pone en contacto con un compuesto apropiado de fórmula 4 para proporcionar un compuesto de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula 4 es  $HOR_5$  o  $HNR_6R_7$  en el que  $R_5$  o  $R_6$  y  $R_7$  son tal como se desea en el compuesto final de fórmula I.

Cuando el compuesto de fórmula 4 es una amina,  $HNR_6R_7$ , la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado como dioxano, etanol, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida y similares, con o sin una base tal como hidróxido de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura entre 20 a 150°C.

Cuando el compuesto de fórmula 4 es un alcohol, HOR<sub>5</sub>, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado como dioxano, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida y similares, con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de litio, t-butoxido de potasio y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura entre 0 a 150°C.

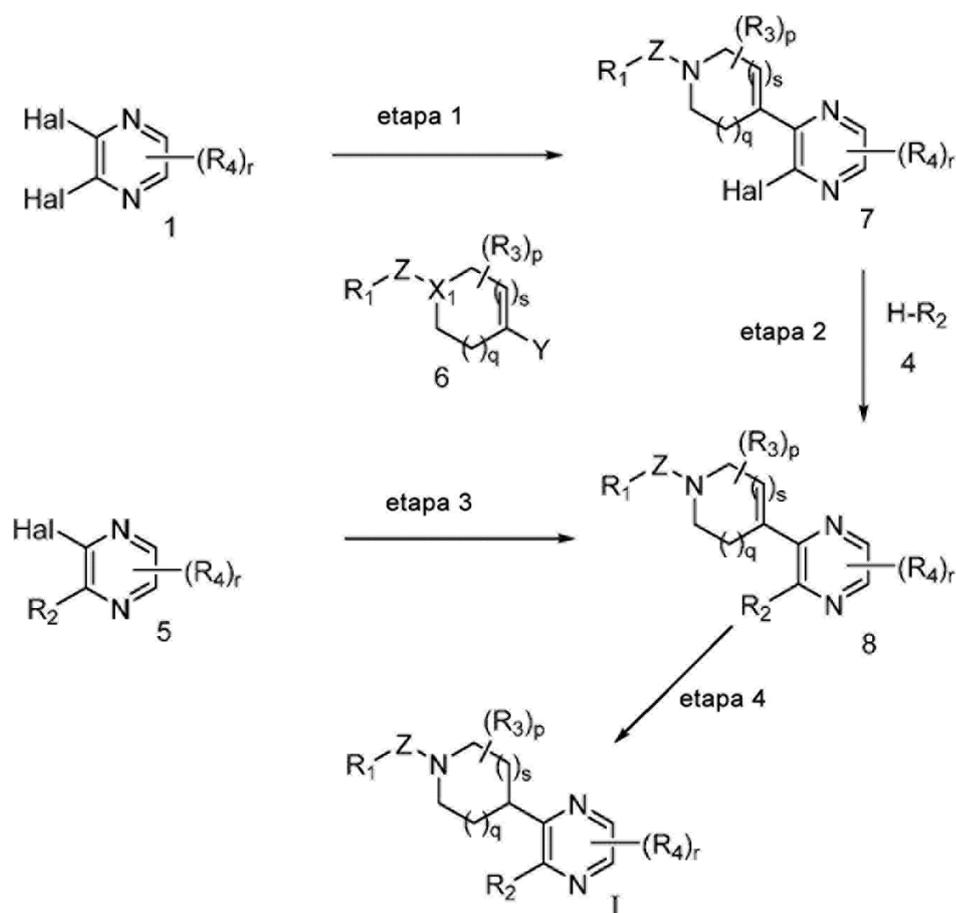
5

Alternativamente, tal como se representa en el Esquema A, etapa 3, usando la metodología descrita anteriormente, un compuesto apropiado de fórmula 1 puede ponerse en contacto con un compuesto apropiado de fórmula 2 para proporcionar un compuesto de fórmula 5.

10 Tal como se representa en el Esquema A, etapa 4, un compuesto de fórmula 5 puede ponerse en contacto con un compuesto de fórmula 2 para proporcionar un compuesto de fórmula I.

Un experto en la materia reconocerá que las etapas del Esquema A pueden modificarse para proporcionar compuestos de la fórmula I. En particular, el orden de las etapas necesario para producir los compuestos de la fórmula I depende del compuesto en particular que se sintetiza, el compuesto de partida y la labilidad relativa de las fracciones sustituidas. Son posibles otras variaciones y son fáciles de entender para el experto en la materia.

### Esquema B



20 El Esquema B representa la formación de compuestos en los que X<sub>2</sub> es CH.

En el Esquema B, etapa 1, un compuesto apropiado de fórmula 1, tal como se describe anteriormente, se pone en contacto con un compuesto apropiado de fórmula 6 para proporcionar un compuesto de fórmula 7. Un compuesto apropiado de fórmula 6 es aquel en el que R<sub>1</sub>, Z, R<sub>3</sub>, p, s y q son tal como se desea en el compuesto final de fórmula I o dan lugar a R<sub>1</sub>, Z y R<sub>3</sub> tal como se desea en el compuesto final de fórmula I e Y un ácido borónico o éster

borónico. Además se entiende que el grupo representado como R<sub>1</sub>-Z- puede sustituirse por un grupo protector apropiado, tal como metilo, bencilo, t-BOC o Cbz, la posterior eliminación del grupo protector y la instalación de R<sub>1</sub>-Z- tal como se desea en el producto final de fórmula I.

5 Dichas reacciones se conocen generalmente como reacción de Suzuki y son bien conocidas en la técnica. Aunque en el Esquema B se representa una reacción de Suzuki se entiende que pueden usarse otras reacciones de copulación que forman enlaces carbono-carbonos con compuestos de la fórmula 6 que tienen Y distinto de ácido o ésteres borónicos para producir compuestos de la fórmula I.

10 En el Esquema B, etapa 2, un compuesto de fórmula 7 se pone en contacto con un compuesto apropiado de fórmula 4 para proporcionar un compuesto de fórmula 8. Un compuesto apropiado de fórmula 4 y las condiciones generales de la reacción se describen anteriormente en el Esquema A, etapa 2.

Alternativamente, el Esquema B, etapa 3, representa la reacción de Suzuki con un compuesto apropiado de fórmula 6 y un compuesto apropiado de fórmula 5 tal como se describe anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula 8.

En el Esquema B, etapa 4, un compuesto de fórmula 8 se reduce a un compuesto de fórmula I. Dichas reducciones son bien conocidas en la técnica. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado como dioxano, etanol, metanol, isopropanol, tetrahidrofurano y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente usando hidrógeno y un catalizador, tal como catalizador de platino o paladio.

Un experto en la materia reconocerá que las etapas en el Esquema B pueden modificarse para proporcionar compuestos de la fórmula I. En particular, el orden de las etapas necesarias para producir los compuestos de la fórmula I depende del compuesto en particular que se sintetiza, el compuesto de partida y la labilidad relativa de las fracciones sustituidas.

Además se entiende que algunos compuestos de la fórmula I pueden elaborarse en otros compuestos de la fórmula I, en una etapa adicional no mostrada. Los compuestos de la fórmula I pueden elaborarse en distintas formas. Dichas reacciones incluyen hidrólisis, oxidación, reducción, alquilación, amidaciones y similares. Además, en una etapa opcional, no mostrada en los esquemas anteriores, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables por procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica.

Los ejemplos siguientes pretenden ser ilustrativos y no limitativos y representan realizaciones específicas de la presente invención.

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones para muchos de los compuestos de los ejemplos mostrados a continuación. Los desplazamientos químicos característicos ( $\delta$ ) se proporcionan en partes por millón a partir de tetrametilsilano usando las abreviaturas convencionales para designación de los picos principales, que incluyen s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y br (ancho). Las demás abreviaturas tienen su significado habitual salvo que se indique lo contrario. Los espectros de masas, salvo que se indique lo contrario, se registraron usando ionización por electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica.

45 Los ejemplos mostrados a continuación se realizaron en recipientes apropiados y se sometieron normalmente a agitación. Cuando se indica, los productos de ciertas preparaciones y ejemplos se purifican por HPLC. Cuando se indica los productos de las preparaciones y los ejemplos se purificaron por HPLC.

Procedimiento HPLC A: Bomba: Shimadzu LC-8A; UV/Vis: SPD-20A; Software: LCSolution. Se usó una columna Phenomenex Gemini® C18, 5  $\mu$ m, DI 30 x 100 mm y se eluyó con gradientes de ACN (que contenía TFA al 0,035 %) y agua (que contenía TFA al 0,005 %). Se usó un gradiente de ACN del 10 % al 100 % salvo que se indique lo contrario.

Procedimiento HPLC B: Bomba: Waters 2525 o 2545; MS: ZQ; Software: MassLynx. Se usó una columna Xbridge® C18, 5  $\mu$ m, DI 30 x 75 mm y se eluyó con gradientes de ACN (que contenían TFA al 0,035 %) y agua (que contenía TFA al 0,005 %).

Después de aislamiento por cromatografía, se extrajo el disolvente y se obtuvo el producto evaporando las fracciones que contenían el producto (por ejemplo, GeneVac™), evaporador rotatorio, matraz con evacuación, liofilización, etc.

Las abreviaturas usadas tienen los significados convencionales salvo que se indique lo contrario. Por ejemplo, se usan las siguientes abreviaturas: ACN (acetonitrilo); ac (acuoso); Boc o t-BOC (terc-butoxicarbonilo); Cbz (carbobenciloxi); DCM (diclorometano); DMSO (sulfóxido de dimetilo); TFA (ácido trifluoroacético); HOAc (ácido acético), MeOH (metanol), PE (éter de petróleo), EA o EtOAc (acetato de etilo) y similares.

#### Preparación 1 (5-cloro-2-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanona

Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (175  $\mu$ L, 1,377 mmol) en THF (4,59 mL) a -78 °C se trató con n-BuLi (2,6 M, 741  $\mu$ L, 1,928 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. A esto se le añadió 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,918 mmol) en una porción. Se extrajo el baño de refrigeración y se dejó calentar la mezcla de reacción resultante a t.a. y se agitó durante 1,5 h. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice automatizada usando EtOAc al 10 % en hexanos proporcionó 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (287,9 mg, 92 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z [M+Na]<sup>+</sup> 364,20.

Una solución de 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (287,9 mg, 0,843 mmol) en dioxano (2,41 mL) se trató con HCl (2,11 mL, 8,43 mmol) a t.a. y se agitó la mezcla de reacción resultante durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se filtró por aspiración para proporcionar 4-(5-cloro-2-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanona en forma de sal HCl (146 mg, 62,3 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 242,20.

#### Preparación 2 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina

A una solución de 2,4-difluorofenol (10 g, 77 mmol), PPh<sub>3</sub> (30,2 g, 115 mmol) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (30,9 g, 154 mmol) en THF (400 mL) se le añadió DEAD (18,3 mL, 115 mmol) a 0 °C gota a gota. Después de completar la adición, se dejó la mezcla resultante en agitación a 40 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc 80:1, proporcionó 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite (20 g, 83 %).

Una solución de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 63,8 mmol) en HCl/EtOAc 4:1 (250 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla para proporcionar el compuesto del título, en forma de su sal HCl, como un sólido blanco (15,4 g, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,84 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,95 (br d, 2H).

#### Preparación 3 3-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo

Una solución de 3,4-difluorobenzonitrilo (28 g, 201 mmol) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40,5 g, 201 mmol) en THF (500 mL) se trató con hidruro de sodio (4 g, 100 mmol) y se agitó a 25 °C durante 16 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc y el producto en bruto purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice proporcionó 4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 39 %).

Una solución de 4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (42 g, 131 mmol) disuelta en HCl/EtOAc 4:1 (100 mL) se agitó durante 5 h. Se concentró la mezcla para proporcionar el compuesto del título en forma de sal HCl (12 g, 36 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,89 (m, 2H), 2,14 (m, 2H); 3,08 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 220,7.

#### Preparación 4 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina

A una solución a 0 °C de 4-(2,4-difluorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,28 g, 3,93 mmol) en MeOH (15,7 mL) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,372 g, 9,84 mmol). Se extrajo el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Se extrajo la capa orgánica con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se extrajo el disolvente a presión reducida y proporcionó 4-((2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido higroscópico blanco.

A una solución a -78 °C de 4-((2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,611

mmol) en DCM (3,055 mL) se le añadió DAST (242  $\mu$ L, 1,833 mmol). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se inactivó con MeOH. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos proporcionó 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

5

A una solución de 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico (148 mg, 0,449 mmol) en dioxano (1,50 mL) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 337  $\mu$ L, 1,348 mmol). Se calentó la mezcla a 45 °C durante 16 h y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sal HCl (109 mg, 91 %) como un sólido blanco.

10

#### Preparación 5 (R)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina

Se sometió 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo a separación SFC quiral para proporcionar 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo.

15

Se disolvió 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,8 g, 8,50 mmol) en EtOAc (20 mL) y se añadió HCl (4 M en EtOAc, 21 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 23 °C durante 2 h. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de sal HCl (2,1 g, 93 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 229,9.

#### 20 Preparación 6 (S)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina

Se sometió 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo a separación SFC quiral para proporcionar 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Se preparó la sal HCl del compuesto del título de forma similar a la Preparación 5, usando 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-

25

carboxilato de (S)-terc-butilo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 229,9.

#### Preparación 7 4-((2-fluorofenil)sulfonil)piperidina

Una mezcla de 2-fluorobenzenotiol (0,764 mL, 7,15 mmol), 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,816 g, 6,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,348 g, 9,75 mmol) en ACN (16,25 mL) se calentó a 80 °C durante toda la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los productos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((2-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1,98 g, 98 %), que se utilizó después sin purificación.

35

Una solución de 4-((2-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,98 g, 6,36 mmol) en THF (54,5 mL) y MeOH (18,2 mL) a 0 °C se trató con una solución fría de Oxone® (9,77 g, 15,9 mmol) en agua (54,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h, calentando gradualmente a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron los productos orgánicos combinados con agua y a continuación NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente del 10 % al 50 % de EtOAc con trietilamina al 0,1 % en heptanos y proporcionó 4-((2-fluorofenil)sulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (1,31 g, 60 %).

40

45 Una solución de 4-((2-fluorofenil)sulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,31 g, 3,82 mmol) en dioxano (12,7 mL) a temperatura ambiente se trató con HCl 4 M en dioxano (9,55 mL, 38,2 mmol). Se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se trituró el sólido blanco resultante con hexanos, se filtró, se recogió y se liofilizó durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título, en forma de su sal HCl, como un sólido blanco (815,1 mg, 76 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 243,95.

50

#### Preparación 8 4-((2-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil)piperidina

Una mezcla de 2,4-difluorobenzenotiol (0,810 mL, 7,15 mmol), 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,816 g, 6,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,348 g, 9,75 mmol) en ACN (16,25 mL) se calentó a 80 °C durante toda la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((2,4-difluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,141 g) como un aceite amarillo, que se utilizó después sin purificación.

55

60 Una solución de 4-((2,4-difluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,141 g, 6,50 mmol) en THF/MeOH

(3:1, 74 mL) a 0 °C se trató con una solución fría de Oxone® (9,99 g, 16,25 mmol) en agua (56 mL). Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante toda la noche, calentando gradualmente a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron los productos orgánicos combinados con agua y a continuación NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de 10 % a 40 % de EtOAc con trietilamina al 0,1 % en heptanos proporcionó terc-butilo 4-((2,4-difluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato (1,32 g, 56 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+Na]<sup>+</sup> 383,80.

A una suspensión de 4-((2,4-difluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,138 mmol) en MeOH (461 µL) se le añadió metóxido de sodio (25,6 µL, 0,138 mmol, 5,4 M en MeOH) gota a gota. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a 45 °C durante 20 min y a continuación se concentró al vacío. Se llevó a cabo desprotección Boc por adición de HCl (138 µL, 0,553 mmol, 4 M en dioxano) a la mezcla de reacción en bruto en 300 µL de dioxano. La agitación a 50 °C durante 24 h seguido por concentración al vacío produjo el compuesto del título en forma de sal HCl (57 mg) como un sólido blanco (mezcla regioisomérica 10:1). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 274,00.

15

#### Preparación 9 4-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidina

Una mezcla de 4-((metilsulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,58 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,742 g, 5,37 mmol) y 3-fluorobencenotiol (0,363 mL, 4,30 mmol) en ACN (7,5 mL) se agitó a 23 °C durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 17 h, se enfrió a 23 °C y se repartió entre EtOAc y agua. Se separaron las capas, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío proporcionó 4-((3-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,115 g, 100 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 255,9.

Una mezcla de alúmina básica (3,0 g, 29,4 mmol) en agua (0,6 mL) se agitó a 23 °C durante 5 min. A continuación, se añadió ACN (12 mL) seguido por una solución de 4-((3-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,115 g, 3,58 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (8 mL). A continuación, se añadió Oxone® (6,60 g, 10,74 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 19 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 23 °C, se filtró, se lavó con CHCl<sub>3</sub> y se lavó el filtrado con agua (10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se lavó con CHCl<sub>3</sub> y se secó al vacío.

Se disolvió el residuo en bruto en tolueno (5 mL) y se purificó mediante cromatografía a presión media usando un gradiente del 10 % al 100 % de EtOAc con trietilamina al 0,1 % en heptano en una columna de gel de sílice de 80 g (Single Step®) y proporcionó 4-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,769 g, 62,5 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+Na]<sup>+</sup> 365,9.

A una solución de 4-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (756 mg, 2,201 mmol) en dioxano (5,0 mL) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 5,50 mL, 22,01 mmol) a 23°C. Se agitó la reacción a 23 °C durante 21 h para proporcionar una suspensión blanca. Se filtró el sólido resultante, se lavó con dioxano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sal HCl (582,6 mg, 95 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 243,9.

40

#### Preparación 10 4-((3-metoxifenil)sulfonyl)piperidina

El compuesto del título en forma de sal HCl se preparó de una manera similar a la Preparación 9, con la excepción de que se usó cloroformo adicional en lugar de ACN en la segunda etapa. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 255,9.

45

#### Preparación 10 4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidina

Una mezcla de 4-((metilsulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,42 g, 5,08 mmol), 4-fluorobencenotiol (0,663 mL, 6,10 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,054 g, 7,62 mmol) en ACN (12,71 mL) se agitó a 85°C durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción por aspiración y el disolvente extraído proporcionó 4-((4-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 95 %) como un sólido blanco.

Una solución de 4-((4-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g) en agua (16,06 mL) y MeOH (16,06 mL) se trató con Oxone® (5,92 g, 9,63 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 6 h. Se filtró la solución por aspiración y el disolvente extraído proporcionó 4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,66 mmol, rendimiento del 97 %) como un sólido blanco.

Una solución de 4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (32,7 mg, 0,095 mmol) en dioxano (238 µL) a temperatura ambiente se trató con HCl (4 M en dioxano, 190 µL, 0,762 mmol) y se agitó la mezcla de

60

reacción resultante durante 4 h. Se extrajo el disolvente para proporcionar el compuesto del título en forma de sal HCl (25 mg, 94 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 243,95.

#### Preparación 11 1-(2,4-difluorobencil)piperazina

5

Una mezcla de piperazina (26,5 g, 308 mmol) en THF (350 mL) se calentó a 70 °C y se añadió 1-(clorometil)-2,4-difluorobenceno (5 g, 30,8 mmol). Se calentó la suspensión a 70 °C durante toda la noche. Se filtró el sólido (piperazina) y se extrajo el disolvente a presión reducida. Se distribuyó el residuo entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6 g, 92 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 213,04.

10

#### Preparación 12 4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina

Una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,496 g, 12,03 mmol) en THF (33,4 mL) a temperatura ambiente se trató con 2-fluoro-4-metoxifenol (1,181 mL, 10,03 mmol) y trifetilfosfina (3,16 g, 12,03 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió DEAD (40 % en peso en tolueno, 5,95 mL, 15,04 mmol) gota a gota con jeringa. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 65 °C durante 5 h, y a continuación a temperatura ambiente durante toda la noche. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente del 10 % al 100 % de EtOAc en hexanos proporcionó 4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,78 g, 85 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z [M+Na]<sup>+</sup> 348,2.

20

Una solución de 4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,78 g, 8,54 mmol) en dioxano (21,36 mL) se trató con HCl (4 M en dioxano, 21,36 mL, 85 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de 5 % a 30 % MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título en forma de sal HCl (1,7 g, 76 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 226,20.

25

#### Preparación 13 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina

A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,242 mmol) en THF (4,14 mL) se le añadió 4-cloro-2-fluorofenol (0,15 mL, 1,366 mmol) y trifetilfosfina (391 mg, 1,491 mmol). Se enfrió la mezcla a 0 °C y DEAD (0,81 mL, 2,050 mmol) (40 % en peso en tolueno) se le añadió gota a gota. Se calentó la mezcla a 65 °C durante 15 h. Se concentró el material y se purificó por cromatografía de columna instantánea (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 65 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 330,1.

30

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,819 mmol) en dioxano (2,73 mL) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 1,0 mL, 4,09 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h y a continuación se concentró para proporcionar la sal HCl del compuesto del título (200 mg, 92 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 230,1.

35

#### Preparación 14 5-cloro-6-(ciclopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo

A una solución de 5,6-dicloropirazina-2,3-dicarbonitrilo (10,48 g, 52,7 mmol) en THF (263 mL) a 0 °C se le añadió ciclopropanamina (4,06 mL, 57,9 mmol). La mezcla de reacción resultante de color amarillo intenso se dejó calentar lentamente a 23 °C y se agitó durante toda la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se extrajo el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna instantánea (10-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (5,9 g, 51,0 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 220,0.

40

#### Preparación 15 5-cloro-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación 14 usando isopropilamina en lugar de ciclopropanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea (10-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 72 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 222,0.

45

#### Preparación 16 5,6-dicloropirazina-2-carboxilato de metilo

Una solución de metilo 6-bromo-5-hidroxipirazina-2-carboxilato (3 g, 12,87 mmol) y POCl<sub>3</sub> (40 mL) se calentó a reflujo durante 3 h y posteriormente se inactivó con hielo. Se extrajo la mezcla con DCM y se combinaron las fases

50

60

orgánicas, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (0-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 75 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 208,0.

#### Preparación 17 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo

5

Una solución de 5,6-dicloropirazina-2-carboxilato de metilo (5,75 g, 27,8 mmol) y propan-2-amina (11,83 mL, 139 mmol) en dioxano (185 mL) se agitó a 23 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua y salmuera, y a continuación se extrajo con EtOAc (1 x 100 mL) y DCM (2 x 100 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se extrajo el disolvente para proporcionar el compuesto del título en bruto (5,79 g, 91 %) como un sólido marrón. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 230,9.

10

#### Preparación 18 metilo 6-cloro-5-(ciclopropilamino)pirazina-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación de 17 usando ciclopropanamina en lugar de isopropanamina. La retirada del disolvente proporcionó el compuesto del título en bruto (rendimiento del 88 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 228,1.

15

#### Preparación 19 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico ácido

20 A un matraz de base redonda de 50 mL con una barra de agitación se le añadió 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,71 mmol) en dioxano (50 mL) e hidróxido de sodio 1 N (43,5 mL, 43,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 23 °C durante 2 h y se concentró para proporcionar un sólido amarillo. El material en bruto se trituró con acetonitrilo (100 mL) y se añadió HCl concentrado para ajustar pH = 3. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración como el compuesto del título (2,2 g, 100 %). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 2,51 (dt, J=3,54, 1,89 Hz, 3 H), 4,30 (dt, J=8,05, 6,47 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 216,5.

25

#### Preparación de 20 6-cloro-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida

30 Se combinaron ácido 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico (1,3 g, 6,03 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,541 g, 6,63 mmol), HATU (2,292 g, 6,03 mmol) y DIPEA (4,21 mL, 24,11 mmol) en DMF (50 mL) en nitrógeno. Se agitó la solución a 23 °C durante 2 h, se inactivó con salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Se separaron las capas orgánicas, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna instantánea (30 % de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (0,9 g, 61,5 %); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 243,4.

35

#### Preparación 21 6-cloro-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación de 20 usando clorhidrato de metilamina en lugar de clorhidrato de dimetilamina. La purificación por cromatografía de columna instantánea (30 % de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 64 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 229,5

40

#### Preparación 22 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo

45

A una solución de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo (530 mg, 2,308 mmol) en MeOH (11,5 mL) se le añadió NH<sub>4</sub>OH (21,0 mL, 178 mmol) a 23°C. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 1 h. Después de extraer el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía de columna instantánea (50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxamida (326,5 mg, 66 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 215,0.

50

Una solución de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxamida (326 mg, 1,519 mmol) y TEA (1,69 mL, 12,15 mmol) en DCM (7,59 mL) se trató con anhídrido trifluoroacético (0,858 mL, 6,07 mmol) gota a gota con una jeringa a 23 °C y se agitó la mezcla de reacción naranja resultante durante 3 h. Después de extraer el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía de columna instantánea (5-25 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 100 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 197,0.

55

#### Preparación 23 6-cloro-5-(ciclopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo

60 El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación de 22 usando 6-cloro-5-

(ciclopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo. La purificación por cromatografía de columna instantánea (5-50 % de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 195,1.

#### 5 Preparación 24 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida

Una mezcla de 5,6-dicloropirazina-2-carboxilato de metilo (400 mg, 1,932 mmol), carbonato de cesio (1,259 mg, 3,86 mmol) y clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (386 mg, 1,546 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de extraer el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía de columna instantánea (10-50 % de EtOAc en hexano) para producir 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (451,4 mg, 60,9 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 384,0.

A una solución de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi) piperidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (451,4 mg, 1,176 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió una solución de NaOH IN (3,53 mL, 3,53 mmol) a 23°C. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 h. Se extrajo MeOH al vacío, y a continuación se acidificó la solución con HCl 1 N a pH=3. Se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL x 3) y se secaron las capas orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxílico en bruto (600 mg), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 370,0.

Una solución de ácido 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxílico (600 mg, 1,62 mmol), clorhidrato de dimetilamina (265 mg, 3,25 mmol), HATU (926 mg, 2,43 mmol) y DIPEA (1,134 mL, 6,49 mmol) en DMF (10,0 mL) en nitrógeno se agitó a 23 °C durante 2 h. Se extrajo el disolvente al vacío, y a continuación se disolvió el residuo en DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título en bruto (700 mg), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 397,0.

#### Preparación 25 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo

Una mezcla de 5,6-dicloropirazina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,415 mmol), clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (680 mg, 2,72 mmol) y TEA (1,010 mL, 7,25 mmol) en DCM (20 mL) se calentó a 120 °C durante 3 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la capa orgánica para proporcionar el 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo en bruto (950 mg, 102 %), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 383,8.

Una mezcla de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (800 mg, 2,085 mmol) y NH<sub>4</sub>OH (20 mL, 154 mmol) en MeOH (20 mL) se calentó a 90 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la capa orgánica para proporcionar la 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida en bruto (650 mg, 85 %).

A una solución de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (250 mg, 0,678 mmol) y TEA (0,425 mL, 3,05 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TFAA (0,192 mL, 1,356 mmol) gota a gota a 0°C. A continuación se dejó calentar la solución de reacción a 23 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con DCM. Se concentró la capa orgánica al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (220 mg, 93 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 350,8.

#### 45 Preparación 26 6-cloro-5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación de 25 usando 5,6-dicloropirazina-2-carboxilato y clorhidrato de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina como sustratos de la reacción. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna instantánea (20 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 66,7 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 368,8.

#### Preparación 27 6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación de 25 usando 5,6-dicloropirazina-2-carboxilato y clorhidrato de 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina como sustratos de la reacción para proporcionar 6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo en forma de su base libre (rendimiento del 30 % en 3 etapas).

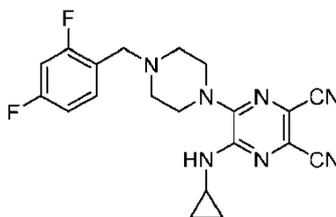
#### 60 Preparación 28 y 29 (S)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo y (R)-6-

**cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo**

Se separó el 6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo racémico (240 mg, 0,654 mmol) de la etapa anterior por separación SFC quiral para proporcionar (S)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo (120 mg, 50,0 %) y (R)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo (100 mg, 41,7 %).

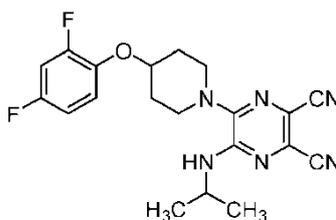
**Preparación de 30 3,6-dicloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**

10 A una solución de 3,5,6-tricloropirazina-2-carbonitrilo (5 g, 23,99 mmol) en dioxano (20 mL) a 0 °C en nitrógeno se le añadió propan-2-amina (4,09 mL, 48,0 mmol). Se agitó la solución de la reacción a 23 °C durante 4 h, a continuación se inactivó con salmuera (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna instantánea (5-30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (5 g, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (500  
15 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 4,22 (dt, J=8,05, 6,47 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=7,81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 231,0.

**Ejemplo 1 5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2,3-dicarbonitrilo**

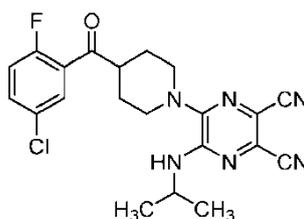
20

Una solución de clorhidrato de 1-(2,4-difluorobencil)piperazina (400 mg, 1,608 mmol), 5-cloro-6-(ciclopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo (353 mg, 1,608 mmol) y DIPEA (702 μL, 4,02 mmol) en DCM (16,1 mL) se agitó a 23 °C durante 4 h. Después de extraer el disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto por  
25 cromatografía de columna instantánea (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (456 mg, 71,7 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 396,0.

**Ejemplo 2 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo**

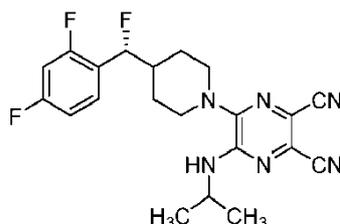
30

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina y 5-cloro-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo como sustratos de la reacción. Se extrajo el disolvente al vacío para proporcionar el producto en bruto (rendimiento del 99 %), que se usó sin  
35 purificación adicional.

**Ejemplo 3: 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo**

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación 1 usando clorhidrato de (5-cloro-2-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanona y 5-cloro-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo como sustratos de la reacción. Se extrajo el disolvente al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 427,0.

**Ejemplo 4 (R)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo**

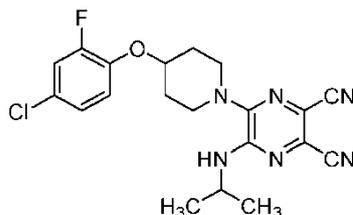


10

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar a la preparación 1 usando clorhidrato de (R)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina y 5-cloro-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo como sustratos de la reacción. La retirada del disolvente proporcionó el compuesto del título en bruto (rendimiento del 96 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 415,0.

15

**Ejemplo 5 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo**

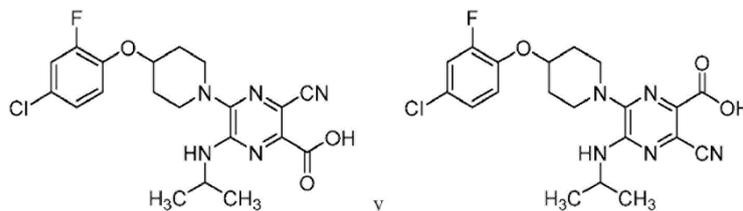


20 A una solución de 5,6-dicloropirazina-2,3-dicarbonitrilo (150 mg, 0,754 mmol) en DCM (7,5 mL) a 0 °C se le añadió lentamente propan-2-amina (64,8 µL, 0,754 mmol), seguido por DIPEA (395 µL, 2,261 mmol). Se agitó la solución de la reacción a esta temperatura durante 1 h, a continuación se añadió clorhidrato de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina (281 mg, 1,055 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 0 °C durante 2 h y a continuación se calentó hasta 23 °C durante 2 h. Después de extraer el disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto por

25 cromatografía de columna instantánea (0-60 % de EtOAc en heptanos) para proporcionar la base libre del compuesto del título (212 mg, 67,8 %) como un sólido amarillo. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,83 (dtd, J=12,63, 8,45, 8,45, 3,66 Hz, 2 H), 2,05 (ddd, J=9,64, 6,71, 3,66 Hz, 2 H), 3,23 (ddd, J=12,94, 9,03, 3,42 Hz, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 4,15 - 4,25 (m, 1 H), 4,70 (dt, J=7,81, 3,91 Hz, 1 H), 7,22 (dq, J=8,85, 1,44 Hz, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 8,10 - 8,10 (m, 1 H) ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 414,85.

30

**Ejemplo 6 Ácido 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico**



35

A una solución de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo (150 mg, 0,362 mmol) en MeOH (1,0 mL) y dioxano (2,0 mL) se le añadió una solución 2 N de KOH (0,362 mL, 0,723 mmol). Se agitó la solución de la reacción a 23 °C durante 4 h. A continuación se añadieron 3,0 mL de solución de HCl IN para ajustar el pH=1-2. Se continuó con la agitación durante 2 h. Después de extraer la mezcla de disolvente al

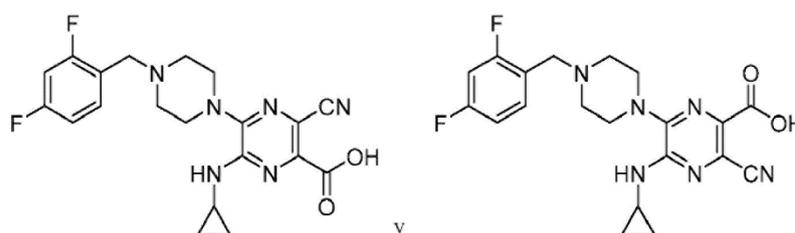
vacío, se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna instantánea (10-60 % de EtOAc en heptano) para proporcionar una mezcla de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo y 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo (148 mg, 91 %) como un aceite amarillo. [M+H]<sup>+</sup> 447,9.

5

A una solución de la mezcla de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo y 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo (132 mg, 0,295 mmol) en dioxano (2,0 mL) se le añadió una solución 2 N de KOH (184 µL, 0,368 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 23 °C durante 2 h. A continuación se usó la solución de HCl 1N para ajustar el pH = 3-4. Después de extraer la mezcla de disolvente al vacío, se proporcionó una mezcla del compuesto del título (154 mg, 83 % en peso del producto deseado) que se secó en alto vacío durante 5 h y se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 433,9.

**Ejemplo 7 Ácido 3-ciano-6-(ciclopropilamino)-5-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico y ácido 3-ciano-5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico**

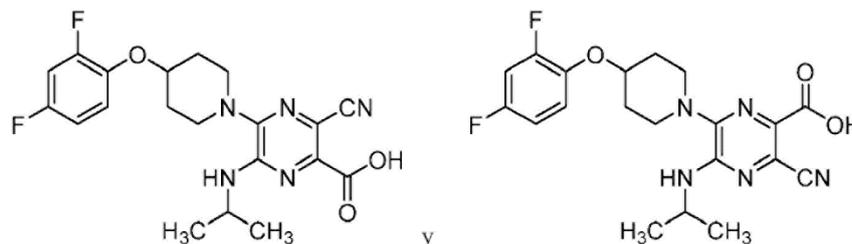
15



El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 6 usando 5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2,3-dicarbonitrilo en lugar de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla en bruto de dos regioisómeros, que se usaron directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 415,0.

**Ejemplo 8 Ácido 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico**

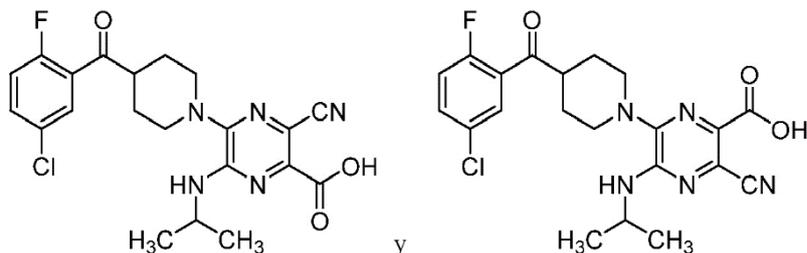
25



El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 6 usando 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo en lugar de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla en bruto de dos regioisómeros, que se usaron directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

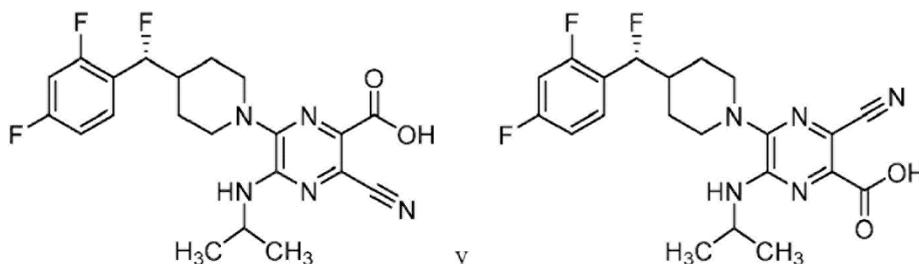
**Ejemplo 9 Ácido 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido 6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico**

35



El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 6 usando 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo en lugar de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla en bruto de dos regioisómeros, que se usaron directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 446,0.

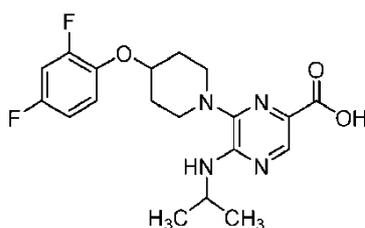
**Ejemplo 10: Ácido (R)-3-ciano-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido (R)-3-ciano-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 6 usando (R)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo en lugar de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla en bruto (1:1) de dos regioisómeros (rendimiento del 83 %), que se usaron directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

**Ejemplo 11 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-pirazina-2-carboxílico ácido**



25 A una solución agitada de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,306 mmol) y 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (418 mg, 1,959 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió TEA (0,55 mL, 3,92 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a 120 °C durante 5 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la capa orgánica para proporcionar 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 407,0.

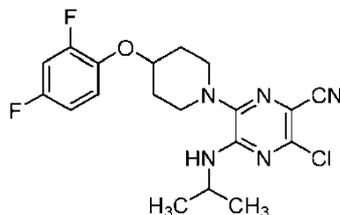
30

A una solución de 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxilato de metilo (350 mg, 0,861 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió solución NaOH 2 N (20 mL). Se agitó la mezcla resultante a 23 °C durante 12 h. Se concentró la solución de reacción al vacío y a continuación se vertió en agua (10 mL), se acidificó con HCl 2 N para ajustar pH=3 y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía de columna instantánea (10-70 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (280

35

mg, 83 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 393,0.

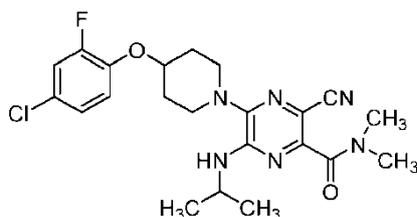
**Ejemplo 12 3-cloro-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**



5

Una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (4,31 g, 6,92 mmol), diacetoxipaladio (0,777 g, 3,46 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,92 g, 51,9 mmol), clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (6,48 g, 26,0 mmol) y 3,6-dicloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo (4 g, 17,31 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. Se duplicó la reacción con cantidades idénticas y en las mismas condiciones para 8 lotes. Se combinaron los lotes, se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea (10-30 % EtOA en heptano), seguido por purificación SFC, para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 13 %) como un sólido. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,62 - 1,83 (m, 2 H), 1,96 - 2,13 (m, 2 H), 3,45 - 3,62, (m, 2 H), 3,98 (ddd, J=13,30, 6,47, 3,66 Hz, 2 H), 4,17 (dd, J=14,16, 6,35 Hz, 1 H), 4,60 (dt, J=7,81, 3,91 Hz, 1 H), 6,94 - 7,10 (m, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 2 H), 7,47 (d, J=7,81 Hz, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 408,4.

**Ejemplo 13 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida**

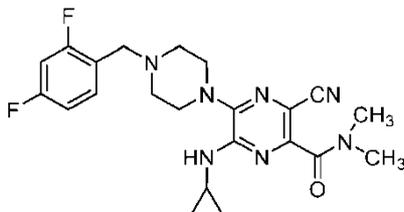


20

A una solución de una mezcla de ácido 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico (50 mg, 0,096 mmol) en DMF (0,96 mL) se le añadió HATU (36,4 mg, 0,096 mmol) y DIPEA (50,1 µL, 0,287 mmol) a 23°C. Después de agitar la solución de la reacción durante 10 min, se añadió dimetilamina (96 µL, 0,191 mmol). A continuación se agitó la mezcla resultante a 23 °C durante 2 h. Se purificó el producto en bruto por HPLC usando el Procedimiento A, seguido por una purificación SFC, para proporcionar la base libre del compuesto del título (5,4 mg, 12 %) como una película sólida amarilla. RMN 1H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,28 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,94 - 2,02 (m, 2 H), 2,12 - 2,20 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,12 - 3,19 (m, 2 H), 3,14 (s, 3H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 4,30 (spt, J=6,59 Hz, 1 H), 4,59 (tt, J=7,38, 3,60 Hz, 1 H), 7,10 - 7,15 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 2 H) ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 460,9.

30

**Ejemplo 14: 3-ciano-6-(ciclopropilamino)-5-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida**



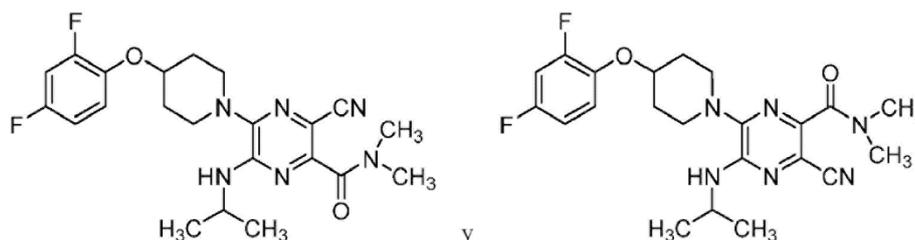
35

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 13 usando una mezcla de ácido 3-ciano-6-(ciclopropilamino)-5-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico y ácido 3-ciano-5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico como sustratos. El compuesto del título

se obtuvo en forma de su base libre como un sólido blanco (rendimiento del 11 %). RMN 1H (500 MHz, metanol-d4)  $\delta$  ppm 0,61 - 0,69 (m, 2 H), 0,79 - 0,91 (m, 2 H), 2,81 (tt, J=7,20, 3,78 Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,12 - 3,29 (m, 2 H), 3,15 (s, 3H), 3,36 - 4,00 (m, 6 H), 4,49 (s, 2 H), 7,09 - 7,28 (m, 2 H), 7,67 (td, J=8,54, 6,35 Hz, 1 H) ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 442,0.

5

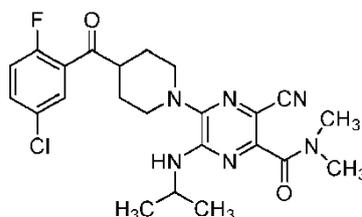
**Ejemplo 15 y 16 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida y 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida**



10

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 13 usando una mezcla de ácido 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico como sustratos. El material en bruto se purificó por HPLC usando el Procedimiento A, seguido por separación SFC, para proporcionar 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida (rendimiento del 14,5 %) como un sólido blancuzco. RMN 1H (500 MHz, metanol-d4) ppm 1,23 - 1,30 (m, 6 H) 1,86 - 2,00 (m, 3 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 2,98 - 3,17 (m, 7 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 4,21 - 4,34 (m, 1 H) 4,50 (td, J=7,44, 3,66 Hz, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 445,0; y 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida (rendimiento del 2,0 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, metanol-d4)  $\delta$  ppm 1,27 (d, J=6,83 Hz, 6 H), 1,83 - 2,00 (m, 2 H), 2,03 - 2,19 (m, 2 H), 3,02 - 3,18 (m, 6 H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,49 - 3,70 (m, 2 H), 4,25 (t, J=6,35 Hz, 1 H), 4,46 - 4,56 (m, 1 H), 6,77 - 6,93 (m, 1 H), 6,98 (ddd, J=11,35, 8,42, 3,17 Hz, 1 H), 7,17 (td, J=9,28, 5,37 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 445,4.

**25 Ejemplo 17 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida**

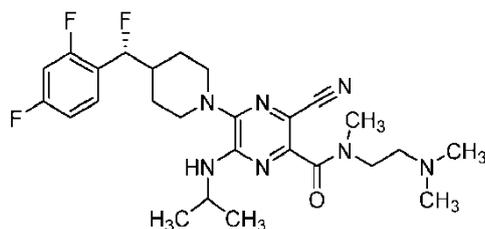


El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 13 usando una mezcla de ácido 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido 6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico como sustratos. El compuesto del título se purificó por HPLC usando el Procedimiento B para proporcionar su sal TFA (rendimiento del 44 %) como un sólido blancuzco. RMN 1H (500 MHz, metanol-d4) ppm 1,22 - 1,29 (m, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 2,89 - 2,97 (m, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 3,09 - 3,15 (m, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 4,28 (t, J=6,35 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=10,25, 8,79 Hz, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H) ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 473,0.

35

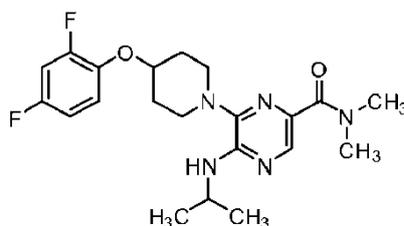
**Ejemplo comparativo 18: (R)-3-ciano-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida**

40



El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 13 usando una mezcla de compuesto de ácido (R)-3-ciano-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico y ácido (R)-3-ciano-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico (1:1) y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina como sustratos de la reacción. La purificación por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 50:1 a 15:1 DCM:MeOH, seguido por purificación SFC, proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 17 %) como un sólido blancuzco. RMN 1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,27 (d, J=5,2 Hz, 6 H), 1,57-1,60 (m, 2 H), 3,57 (br. s., 8 H), 4,48 (s, 2 H), 4,66 (quin, J=6,59 Hz, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,68 (td, J=8,54, 6,35 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 518,1.

#### Ejemplo 19: 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida



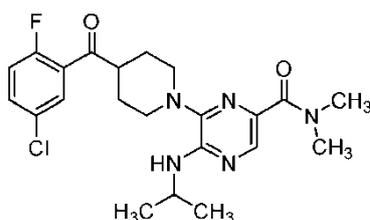
15

Una mezcla de 6-cloro-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida (50 mg, 0,206 mmol), DIPEA (0,144 ml, 0,824 mmol) y clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (103 mg, 0,412 mmol) en dioxano (2,0 mL) se calentó a 180 °C en el microondas durante 4 h. La mezcla se purificó por HPLC usando el Procedimiento A para proporcionar el compuesto del título en forma de sal TFA (10 mg, 12 %) como una película amarilla. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,77 - 1,97 (m, 2 H), 2,07 (br. s., 2 H), 2,81 - 3,00 (m, 2 H), 3,15 (d, J=19,53 Hz, 2 H), 3,38 (m, 6 H), 4,22 (dd, J=14,40, 6,59 Hz, 1 H), 4,54 (dt, J=7,93, 4,09 Hz, 1H), 6,11 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 6,93 - 7,08 (m, 1 H), 7,21 - 7,43 (m, 2 H), 8,01 (s, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 420,4.

20

#### Ejemplo 20 6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida

25



Se preparó 6-(4-((5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida y se purificó de una forma similar al Ejemplo 19 usando (5-cloro-2-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanol en lugar de clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina. La purificación por HPLC usando el Procedimiento A proporcionó 6-(4-((5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida en forma de sal TFA (47 mg, 85 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,09 - 1,29 (m, 6 H) 1,36 (d, J=12,69 Hz, 1 H) 1,48 - 1,72 (m, 2 H) 1,81 (d, J=12,20 Hz, 1 H), 2,53 - 2,55 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,31 - 3,48 (m, 2 H) 4,19 (dd, J=14,40, 6,59 Hz, 1 H) 4,65 (d, J=6,35 Hz, 1 H) 5,98 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 7,15- 7,32 (m, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H) 7,48 (dd, J=6,10, 2,69 Hz, 1H) 7,98 (s, 1 H).; ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 450,3.

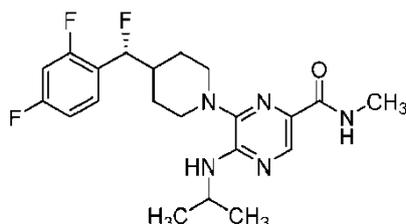
35

A una solución de 6-(4-((5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida (42 mg, 0,093 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió periodinano de Dess-Martin (99 mg, 0,233 mmol). Se agitó la solución de la reacción a 23 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla y se purificó por HPLC usando el

Procedimiento A dos veces para proporcionar el compuesto del título en forma de sal TFA (0,5 mg, 1,0 %) como una película transparente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,29 (m, 6 H), 1,93 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 3,33-3,34 (m, 6 H), 4,33 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 450,3.

5

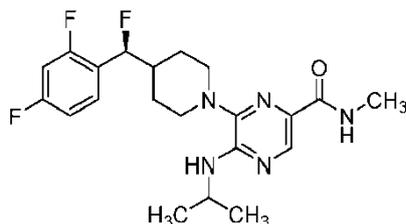
**Ejemplo 21** (R)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida



10

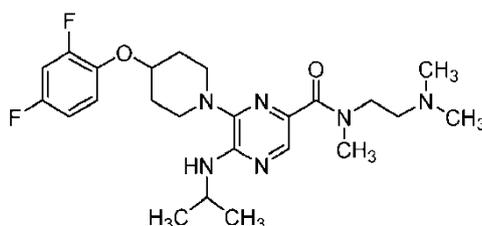
El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 19 usando clorhidrato de (R)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina y 6-cloro-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida como sustratos de la reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de sal TFA (rendimiento del 11 %) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,34 (d, J=12,69 Hz, 1 H), 1,49 - 1,78 (m, 2 H), 1,93 (d, J=12,20 Hz, 1 H), 2,09 (br. s., 1 H), 2,60 - 2,76 (m, 2 H), 2,77 (d, J=4,88 Hz, 3 H), 3,22 - 3,55 (m, 2 H), 4,20 - 4,24 (m, 1 H), 5,45 - 5,68 (m, 1 H), 6,13 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=8,30 Hz, 1 H), 7,34 (t, J=10,01 Hz, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 1 H), 7,94 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 422,2.

**Ejemplo 22** (S)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 19 usando clorhidrato de (S)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina y 6-cloro-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida como sustratos de la reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de sal TFA (rendimiento del 14 %) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,20 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,34 (d, J=11,72 Hz, 1 H), 1,49 - 1,78 (m, 2 H), 1,93 (d, J=13,18 Hz, 1 H), 2,09 (d, J=3,91 Hz, 1 H), 2,57 - 2,66 (m, 2 H), 2,76-2,77 (d, J=4,9 Hz, 3H), 3,42-3,45 (m, 2 H), 4,19 - 4,26 (m, 1 H), 5,42 - 5,69 (m, 1 H), 6,12 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 7,11 - 7,27 (m, 1 H), 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 1 H), 7,94 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 422,2.

**Ejemplo comparativo 23:** 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)-etil)-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida



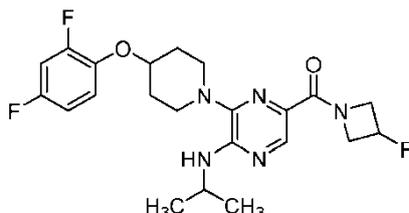
35

A una solución de ácido 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico (65 mg, 0,166 mmol), N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (16,93 mg, 0,166 mmol) y HATU (126 mg, 0,331 mmol) en THF (5 mL) se le añadió DIPEA (0,02 mL, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 23 °C durante 1 h. Se extrajo la mezcla con

EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 50:1 a 2:1 DCM/MeOH, proporcionó el compuesto del título (70 mg, 89 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,27 (d, J=5,2 Hz, 6 H), 1,57-1,60 (m, 2 H), 3,57 (br. s., 8 H), 4,48 (s, 2 H), 4,66 (quin, J=6,59 Hz, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,68 (td, J=8,54, 6,35 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 477,1.

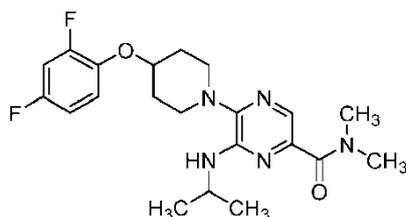
**Ejemplo 24: (6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona**

10



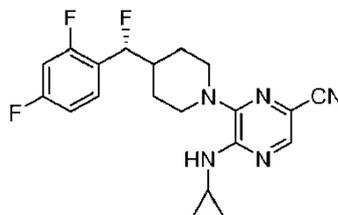
El compuesto del título se preparó de una forma similar al Ejemplo 23 usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina en lugar de N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina. La purificación por HPLC usando el Procedimiento B proporcionó su sal TFA del compuesto del título (rendimiento del 67,5 %) como un semisólido amarillo claro. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,16 - 1,30 (m, 6 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 2,09 (br. s., 2 H) 2,91 (d, J=9,28 Hz, 2 H) 3,12 - 3,20 (m, 1 H) 3,34 (br. s., 1 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 4,21 - 4,42 (m, 2 H) 4,51 - 4,64 (m, 2 H) 4,83 - 4,95 (m, 1 H) 5,32 - 5,52 (m, 1 H) 6,33 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,24 - 7,39 (m, 2 H) 8,24 - 8,30 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 450,0.

**20 Ejemplo 25 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida**



Una solución de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida (300 mg, 0,756 mmol), propan-2-amina (89 mg, 1,512 mmol) y DIPEA (391 mg, 3,02 mmol) en dioxano (2,0 mL) se calentó a 140 °C en irradiación con microondas durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC usando el Procedimiento B para proporcionar su sal TFA del compuesto del título (29 mg, 9,1 %) como un sólido blancuzco. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,16 - 1,22 (m, 6 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 2,02 - 2,11 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 5 H) 3,04 (s, 3 H) 3,39 (d, J=3,91 Hz, 2 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 4,55 (tt, J=8,05, 3,91 Hz, 1 H) 5,81 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 2 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 420,0.

**Ejemplo 26: (R)-5-(ciclopropilamino)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo**

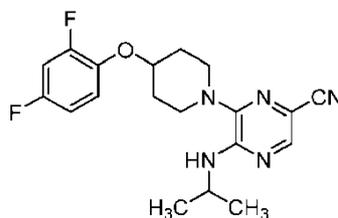


35

Una solución de 6-cloro-5-(ciclopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo (2 mg, 10,28 μmol), clorhidrato de (R)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina (41,1 mg, 0,155 mmol) y DIPEA (26,6 mg, 0,206 mmol) en dioxano (0,34 mL) se calentó a 120 °C durante 10 h. La mezcla se purificó por HPLC usando el Procedimiento A para proporcionar su sal TFA del compuesto del título (rendimiento del 40,6 %) como un sólido marrón. RMN 1H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ

ppm 0,67-0,70 (m, 2 H), 0,88-0,92 (m, 2 H), 1,43-1,45 (m, 1 H), 1,42-1,74 (m, 2 H), 1,99-2,06 (m, 1 H), 2,08-2,13 (m, 1 H), 2,70-2,80 (m, 3 H), 3,32-3,60 (m, 2 H), 5,48 (dd, J=42,2, 7,6 Hz, 1 H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 8,08 (s, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 388,3.

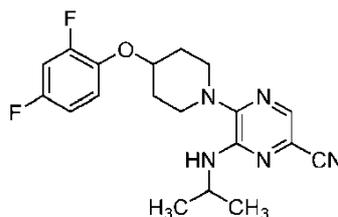
5 **Ejemplo 27: 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**



El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 26 usando 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo y clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina como sustratos de la reacción. El compuesto del título se purificó por HPLC usando el Procedimiento A para proporcionar su sal TFA (rendimiento del 50,0 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,27-1,33 (m, 6 H), 1,97-2,05 (m, 2 H), 2,13-2,22 (m, 2 H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 3,45-3,51 (m, 2H), 4,42-4,45 (m, 1 H), 4,50-4,53 (m, 1 H), 6,91-7,01 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 374,3.

15

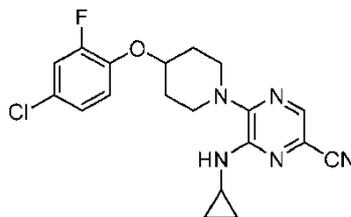
**Ejemplo 28 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**



20 Una mezcla de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo (150 mg, 0,428 mmol), propan-2-amina (0,728 mL, 8,55 mmol) y TEA (0,596 mL, 4,28 mmol) en DMSO (5,0 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la capa orgánica y se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna instantánea (10-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (53,7 mg, 33,6 %). RMN 1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,89-1,86 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 5,23 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 7,01-7,00 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 373,8.

25

**Ejemplo 29 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(ciclopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**

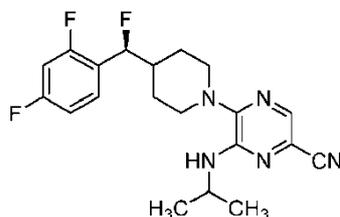


30

El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 28 usando 6-cloro-5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo y ciclopropanamina como sustratos de la reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de su base libre (rendimiento del 52 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,53 - 0,56 (m, 2 H) 0,86 - 0,91 (m, 2 H) 1,94 (ddt, J=17,33, 7,44, 3,72, 3,72 Hz, 2 H) 2,05 - 2,13 (m, 2 H) 2,74 - 2,79 (m, 1 H) 3,08 - 3,14 (m, 2 H) 3,46 - 3,52 (m, 3 H) 4,46 (tt, J=7,26, 3,48 Hz, 1 H) 5,12 (br. s., 1 H) 6,93 - 6,97 (m, 1 H) 7,03 - 7,06 (m, 1 H) 7,12 (dd, J=10,74, 2,44 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 387,9.

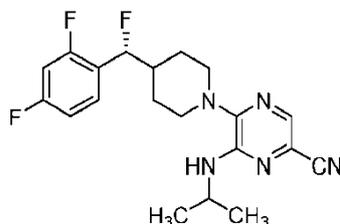
35

**Ejemplo 30 (S)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**



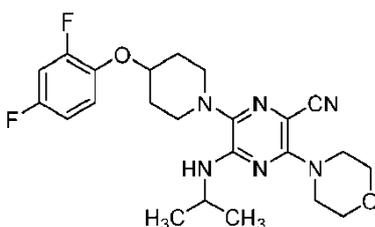
El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 28 usando (S)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo como sustrato en lugar de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo. El compuesto del título se purificó por HPLC para proporcionar su sal HCl (rendimiento del 14,2 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, metanol-d4)  $\delta$  ppm 1,25 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 5,50 (dd, J=48, 7,2 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 389,9.

**Ejemplo 31: (R)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**



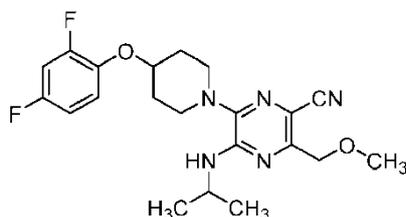
El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 28 usando (R)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo como sustrato en lugar de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo. El compuesto del título se purificó por HPLC para proporcionar su sal HCl (rendimiento del 29,7 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, metanol-d4)  $\delta$  ppm 1,25 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 5,50 (dd, J=48, 7,2 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 389,9.

**Ejemplo 32 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-3-morfolinopirazina-2-carbonitrilo**



Se combinó 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (12,21 mg, 0,020 mmol), diacetoxipaladio (2,202 mg, 9,81  $\mu$ mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47,9 mg, 0,147 mmol), 3-cloro-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo (20 mg, 0,049 mmol) y morfolina (8,54 mg, 0,098 mmol) en tolueno (10 mL). Se calentó la mezcla de reacción en un microondas a 120 °C durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC usando el Procedimiento A para proporcionar el compuesto del título en forma de sal TFA (4 mg, 18 %) como una película de color tostado. RMN 1H (500 MHz, metanol-d4)  $\delta$  ppm 1,12 - 1,37 (m, 6 H), 1,94 (td, J=8,54, 4,39 Hz, 2 H), 2,04 - 2,21 (m, 2 H), 2,88 (ddd, J=12,33, 8,91, 3,17 Hz, 2 H), 3,17 - 3,29 (m, 2 H), 3,53 - 3,67 (m, 4 H), 3,73 - 3,86 (m, 4 H), 4,15 - 4,31 (m, 1 H), 4,37 - 4,50 (m, 1 H), 6,80 - 6,92 (m, 1 H), 6,98 (ddd, J=11,35, 8,67, 2,93 Hz, 1 H), 7,17 (td, J=9,28, 5,37 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 459,4.

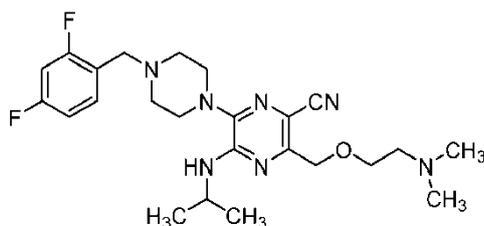
**Ejemplo comparativo 33: 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-3-(metoximetil)pirazina-2-carbonitrilo**



Se combinó 3-cloro-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo (50 mg, 0,123 mmol), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (8,97 mg, 0,012 mmol), metoximetiltrifluoroborato de potasio (74,5 mg, 0,490 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (0,5 ml) en dioxano (1,0 mL). Se calentó la mezcla de reacción en un microondas a 130 °C durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC usando el Procedimiento A dos veces para proporcionar el compuesto del título en forma de sal TFA (6 mg, 10 %) como una película amarilla. RMN 1H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) ppm 1,27 (d, J=6,35 Hz, 6 H) 1,87 - 2,04 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 3,05 (ddd, J=12,45, 8,54, 3,42 Hz, 2 H) 3,37 - 3,50 (m, 2 H) 4,28 - 4,41 (m, 1 H) 4,43 - 4,53 (m, 3 H) 6,80 - 6,93 (m, 1 H) 6,98 (ddd, J=11,35, 8,66, 2,93 Hz, 1 H) 7,17 (td, J=9,28, 5,37 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 418,4.

**Ejemplo comparativo 34: 6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo**

15



El compuesto del título se preparó y se purificó de una forma similar al Ejemplo 33 usando 2-(dimetilamino)etoximetiltrifluoroborato de potasio en lugar de metoximetiltrifluoroborato de potasio. El compuesto del título se obtuvo en forma de sal TFA (rendimiento del 2 %) como una película transparente. RMN 1H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,26 - 1,29 (m, 6 H), 2,94 (s, 6 H), 3,24-3,46 (m, 6 H), 3,67 (s, 2H), 3,95-3,97 (m, 2H), 4,38-4,39 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 4H), 7,12 - 7,30 (m, 2 H), 7,67 (d, J=6,35 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 474,4.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en solitario o en forma de una composición farmacéutica. En la práctica, los compuestos de la invención se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas, es decir, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La proporción y la naturaleza de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable se determinan por las propiedades del compuesto de la invención seleccionado, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: un compuesto de invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la realización del tratamiento de un paciente necesitado de dicho tratamiento, un compuesto de la invención puede administrarse en cualquier forma y vía que convierte al compuesto en biodisponible. Los compuestos de la invención pueden administrarse por diversas vías, incluida la vía oral, en particular con comprimidos y cápsulas. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vías parenterales, más en particular por inhalación, vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, rectal, vaginal, ocular, tópica, sublingual y bucal, intraperitoneal, intraadiposa, intratecal y por suministro local por ejemplo por catéter o endoprótesis.

Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente la forma y la vía de administración apropiadas dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o condición que se tratará, la fase del trastorno o condición y otras circunstancias relevantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse al paciente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, sellos, sobres, tabletas, obleas, elixires, pomadas, parches transdérmicos, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones y suspensiones.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica e incluyen al menos uno de los compuestos de la invención como ingrediente activo. La cantidad de un compuesto de la presente invención puede variarse dependiendo de su forma en particular y puede estar convenientemente entre el 1 % y aproximadamente el 50 % del peso de la forma de dosis unitaria. El término
- 5 "excipientes farmacéuticamente aceptables" se refiere a los usados normalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas y deben ser farmacéuticamente puro y no tóxico en las cantidades usadas. En general, son un material sólido, semisólido o líquido que en forma agregada puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Se encuentran algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes,
- 10 vehículos, soportes, bases de pomadas, aglutinantes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, bases de gel, matrices de liberación sostenida, agentes de estabilización, conservantes, disolventes, agentes de suspensión, tampones, emulsionantes, colorantes, propulsantes, agentes de recubrimiento y otros.
- 15 Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente en forma de dosis unitaria, conteniendo cada dosis normalmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de los compuestos de la invención. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado, del que se usa uno o más en el curso del régimen posológico para producir el efecto terapéutico deseado. Puede tomarse una
- 20 o más "formas de dosis unitaria" para incluir en la dosificación del tratamiento según un calendario diario.

En una variación en particular, la composición es una composición farmacéutica adaptada para administración oral, tal como un comprimido o una cápsula o una formulación líquida, por ejemplo, una solución o suspensión, adaptada para administración oral. En otra variación en particular, la composición farmacéutica es una formulación líquida

25 adaptada para administración parenteral.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de GPR6 y como tales son útiles en el tratamiento y prevención de condiciones asociadas con GPR6. Tal como se menciona anteriormente, las principales dianas estriatales de innervación dopaminérgica residen en las neuronas espinosas medias (NEM) de las vías eferentes

30 estriatopálida (indirecta) y estriatonigral (directa). Las NEM de la vía eferente directa expresan receptores de dopamina D1 mientras que las de la vía indirecta expresan receptores D2. GPR6 se enriquece con un receptor D2 que expresa NEM en el estriado donde la actividad de GPR6 es funcionalmente opuesta a la señalización del receptor D2. El antagonismo o agonismo inverso de Gs acoplado con GPR6 reduce el AMPc en las NEM y proporciona una alternativa funcional a la activación mediada por dopamina de los receptores D2.

35 El antagonismo o agonismo inverso de Gs acoplado con GPR6 proporciona una alternativa funcional a la activación mediada por dopamina de los receptores D2. De este modo, los compuestos que modulan la actividad de GPR6 son útiles para tratar en diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Por ejemplo los trastornos del movimiento que incluyen enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington en solitario o en combinación con otros agentes que

40 han sido aprobados para el tratamiento de enfermedad de Parkinson incluyen L-DOPA, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la MAO B, inhibidores de la DOPA descarboxilasa e inhibidores de C(O)MT. Otras indicaciones patológicas que podrían tratarse con modulación de GPR6 incluyen la drogadicción y los trastornos de la alimentación, los trastornos cognitivos, la esquizofrenia, los trastornos bipolares y la depresión.

45 En otra realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar condiciones asociadas con GPR6, que comprenden: administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento. La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento y proporciona los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para

50 tratar las condiciones asociadas con GPR6 descritas en la presente memoria. Los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de GPR6 para diversos sujetos (por ejemplo, seres humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos).

Tal como se usa en la presente memoria los términos "condición", "trastorno" y "enfermedad" se refieren a cualquier

55 estado no sano o anómalo. El término "condiciones asociadas con GPR6" incluye condiciones, trastornos y enfermedades en los que los moduladores de GPR6 proporcionan un beneficio terapéutico, tales como enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa y enfermedad de Huntington, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos bipolares y depresión.

60 Los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" incluyen una mejoría de las condiciones descritas en la presente

memoria. Los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" incluyen todos los procesos que proporcionan una ralentización, interrupción, detención, control o parada del estado o progresión de las condiciones descritas en la presente memoria, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas o una curación de la condición. Los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" pretenden incluir tratamiento terapéutico de dichos trastornos. Los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" pretenden incluir tratamiento profiláctico de dichos trastornos.

Tal como se usa en la presente memoria los términos "paciente" y "sujeto" incluyen seres humanos y animales no humanos, por ejemplo, mamíferos, tal como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. El término también incluye aves, peces, reptiles, anfibios y similares. Se entiende que un paciente más en particular es un ser humano. Además, los pacientes y sujetos más en particular son mamíferos no humanos, tales como ratones, ratas y perros.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto de la invención que trata, en administración de dosis individual o múltiple, a un paciente que sufre la condición mencionada. Una cantidad efectiva puede ser determinada fácilmente por el médico encargado del diagnóstico, como experto en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad efectiva, la dosis, el médico encargado del diagnóstico considera diversos factores, que incluyen, pero no se limitan a, la especie de paciente, su tamaño, edad y estado general de salud; la condición, trastorno o enfermedad específicos implicados; el grado o afectación o gravedad de la condición, trastorno o enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto en particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen posológico seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias de interés. Se espera que la cantidad efectiva de la presente invención, la dosificación del tratamiento, esté comprendida entre 1 mg y 200 mg. Las cantidades específicas pueden ser determinadas por el experto en la materia. Aunque estas dosificaciones se basan en el sujeto humano medio que tiene una masa de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el médico podrá determinar la dosis apropiada para otros.

El signo patológico distintivo de la enfermedad de Parkinson (EP) es la pérdida de células neuronales en la sustancia negra. La degeneración de la vía nigroestriatal induce la reducción en la concentración estriatal de dopamina que produce manifestaciones clínicas motoras y no motoras. Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson son tratados con levodopa, un profármaco de la dopamina. La levodopa tiene efectos secundarios graves que incluyen discinesias inducidas (DIL), trastornos del control de los impulsos (TCI), síntomas psicóticos y trastornos del sueño. Las DIL son progresivas (el 90 % de los pacientes de EP desarrollan DIL en un tiempo de 10 años). En los modelos de roedores sobre DIL se producen adaptaciones irreversibles en la señalización de receptores D1 en las NEM lo que incluye reducción de la desensibilización que produce hipersensibilidad en la vía directa. La inactivación genética de receptores D1 pero no D2 suprime las DIL en los ratones. Sin embargo, el bloqueo de la señalización de los receptores D1 no influye en la eficacia antiparkinsoniana de L-DOPA.

En una realización en particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson que comprende: la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Es decir, la invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento y proporciona los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de otros compuestos o terapias farmacológicamente activos para el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o condiciones para los que está indicado GPR6 y pueden administrarse de forma simultánea, en secuencia o separada en combinación con uno o más compuestos o terapias para tratar enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa y enfermedad de Huntington, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos bipolares y depresión. Dichas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas importantes, que incluyen menos efectos secundarios, mejora de la capacidad para tratar a poblaciones de pacientes que reciben atención insuficiente o actividad sinérgica. En particular, los compuestos de la invención pueden administrarse con levodopa para tratar la enfermedad de Parkinson. La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson que comprende: la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en combinación con levodopa. La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en combinación con levodopa, que incluye el uso para la fabricación de un medicamento, para tratar la enfermedad de Parkinson.

La actividad de compuestos como los moduladores GPR6 puede determinarse mediante diversos procedimientos,

que incluyen procedimientos *in vitro* e *in vivo*.

**Ejemplo A.1**

**5 Inhibición de la actividad de AMPc actividad de ensayo *in vitro* de GPR6**

Este ensayo basado en células mide la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de AMPc constitutiva del receptor GPR6 expresado en células CHO-K1. Se expresaron de forma estable célula CHO con receptor GPR6, cuya expresión se controla con elemento inducible con tetraciclina. Se cultivaron las células en medio que contenía F12K, FBS al 10 %, penicilina/estreptomicina al 1 %, 200 µg/mL de higromicina. Se indujo expresión del receptor GPR6 durante 20 h con 1 g/ml de doxiciclina (sigma D9891) en medio de crecimiento. Después de adición de doxiciclina se sembraron las células en placa a una densidad de 250-500 células por pocillo en placas de base transparente a mitad de volumen (Costar) y se colocaron en una incubadora (37°, C(O)2 al 5 %) durante 20 horas antes de los ensayos de AMPc.

Se extrajo el medio de cultivo de las células y se lavó con 50 L de tampón de Ringer (MgCl2 0,047 mg/mL, NaH2PO4 0,18 mg/mL, Na2HPO4 0,1 mg/mL, KCl 0,34 mg/mL, NaHC(O)3 1,26 mg/mL, D-glucosa 1,8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7,4). Los compuestos en suspensión en DMSO se diluyeron en tampón de Ringer que contenía BSA sin ácidos grasos al 0,5 % se incubó en células durante 45 min a 37° y C(O)2 al 5 %. Después de la incubación se incubaron las células durante 10 min a temperatura ambiente con solución de trazador de Eu-AMPc de un kit de ensayo de AMPc Perkin Elmer Lance HTRF Ultra (TRF0264). A continuación se añadió solución ULightTM-anti-AMPc del kit Lance HTRF y se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora antes de detección de HTRF en un BMG PolarStar Omega.

Se generaron curvas CI50 con una ecuación logística de cuatro parámetros usando GraphPad Prism 5.03. En la tabla mostrada a continuación se proporciona el valor de CI50 (µM) medido de los compuestos de ejemplo en este ensayo.

**Ejemplo A.2**

**30 Inhibición de la actividad de AMPc de ensayo *in vitro* de GPR6**

Este ensayo basado en células mide la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de AMPc constitutiva del receptor GPR6 expresado en células CHO-K1. Se expresaron de forma estable célula CHO con receptor GPR6, cuya expresión se controla con elemento inducible con tetraciclina. Se cultivaron las células en medio que contenía F12K, FBS al 10 %, penicilina/estreptomicina al 1 %, 200 µg/mL de higromicina. Se indujo expresión del receptor GPR6 durante 20 h con 2 g/ml de doxiciclina (sigma D9891) en medio de crecimiento. Después de adición de doxiciclina se sembraron las células en placa a una densidad de 450-750 células por pocillo en placas de cultivo de tejido negras a mitad de volumen de 96 pocillos (Costar) y se colocaron en una incubadora (37°, 5 % CO2) durante 20 horas antes de los ensayos de AMPc.

Se extrajo el medio de cultivo de las células y se lavó con 50 L/pocillo de tampón de Ringer (MgCl2 0,047 mg/mL, NaH2PO4 0,18 mg/mL, Na2HPO4 0,1 mg/mL, KCl 0,34 mg/mL, NaHCO3 1,26 mg/mL, D-glucosa 1,8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7,4). Los compuestos en suspensión en DMSO se diluyeron en tampón de Ringer que contenía BSA sin ácidos grasos al 0,5 % más IBMX 300 µM y se incubó en células durante 45 min a 37° y CO2 al 5 %. Después de la incubación se incubaron las células durante 10 min a temperatura ambiente con solución de trazador Eu-AMPc de un kit de ensayo de AMPc Perkin Elmer Lance HTRF Ultra (TRF0263). A continuación, se añadió solución ULightTM-anti-AMPc del kit Lance HTRF y se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora antes de detección de HTRF en un lector de placas Perkin Elmer Envision.

Se generaron curvas CE50 con una ecuación logística de cuatro parámetros usando GraphPad Prism 5.03. En la Tabla 1 mostrada a continuación se proporciona el valor de CE50 (µM) medido de los compuestos de ejemplo en este ensayo en la Tabla 1 mostrada a continuación.

55 Tabla 1

| Ej. | CE50 de A.1 | CE50 de A.2 | Ej. | CE50 de A.1 | CE50 de A.2 |
|-----|-------------|-------------|-----|-------------|-------------|
| 1   |             |             | 18  |             | 6,8         |
| 2   |             |             | 19  | - 50,5      |             |
| 3   |             |             | 20  |             |             |
| 4   |             |             | 21  |             | 50,3        |

|    |  |      |      |  |      |
|----|--|------|------|--|------|
| 5  |  | 32,7 | -22  |  | 30,2 |
| 6  |  |      | 23   |  | 172  |
| 7  |  |      | - 24 |  | 48,2 |
| 8  |  |      | 25   |  | 242  |
| 9  |  |      | - 26 |  | 72,3 |
| 10 |  |      | - 27 |  | 161  |
| 11 |  |      | - 28 |  | 77   |
| 12 |  |      | 29   |  | 184  |
| 13 |  | 49,3 | - 30 |  | 30,2 |
| 14 |  | 38,7 | -31  |  | 18,0 |
| 15 |  | 36,9 | 32   |  | 23,5 |
| 16 |  | 123  | 33   |  | 13,7 |
| 17 |  | 23   | 34   |  | 62,5 |

### Ejemplo B

#### Catalepsia inducida por haloperidol – modelo de enfermedad de Parkinson en roedores *in vivo*

5

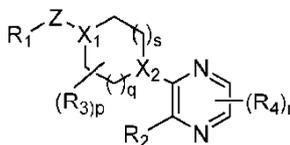
Los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson incluyen acinesias, bradicinesias, rigidez, temblor y alteraciones posturales y se asocian con la pérdida de células dopaminérgicas nigrales y una disminución en los niveles estriatales de dopamina. La administración de haloperidol a roedores lleva a un estado de tipo parkinsoniano transitorio que se revierte con la administración de L-Dopa (Duty, S.; Jenner, P. Br. J. Pharmacol. (2011), 164, 1357-1391) y otros fármacos que han sido validados clínicamente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El haloperidol antagoniza los receptores de dopamina D2 y, en menor medida, D1, en las neuronas espinosas medias que comprenden las vías indirecta y directa del circuito motor respectivamente. El bloqueo resultante de la transmisión de dopamina estriatal produce una activación anómala en sentido descendente dentro de los circuitos de los núcleos basales que se manifiesta en forma de síntomas de rigidez muscular y catalepsia. Se ha postulado que la catalepsia refleja las características clínicas de la enfermedad de Parkinson, con lo que los pacientes experimentan incapacidad para iniciar los movimientos.

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (Charles River, Calco, Italia) que pesaban 175-200 g. Alternativamente, se usaron ratones C57Bl6 macho que pesaban 25-35 g. El estado cataléptico se indujo mediante la administración subcutánea del antagonista de receptores de dopamina haloperidol (0,3 mg/kg, sc), 90 min antes del ensayo con los animales en la prueba de la rejilla vertical. Para esta prueba, se colocó a las ratas o ratones en la cubierta de malla de alambre de una jaula de plexiglás de 25 cm x 43 cm dispuesta en un ángulo de 70 grados aproximadamente con la mesa de experimentación. Se colocó al sujeto en la rejilla con las cuatro patas en abducción y extendidas ("postura de la rana"). El uso de dicha postura no natural es esencial para la especificidad de esta prueba en catalepsia. El intervalo de tiempo desde la colocación de las patas hasta la primera retirada completa de una pata (latencia descendente) se midió con valor máximo durante 120 s para las ratas. En los ratones, se colocaron las patas delanteras de un ratón en una barra metálica horizontal elevada 2" sobre una plataforma de plexiglás y se registró el tiempo durante hasta 30 segundos por ensayo. La prueba terminó cuando las patas delanteras del animal se volvieron a posar en la plataforma o después de 30 segundos. La prueba se repitió tres veces y se obtuvo el valor medio de los tres ensayos como comunicación del índice de intensidad de catalepsia.

La catalepsia se midió 30 min, 120 min y/o 240 min después de la administración a los sujetos de una dosis de 0,3 mg/kg i.p. de haloperidol junto con el compuesto de prueba de modulador de GPR6. Se determinaron los niveles plasmáticos y encefálicos del compuesto de prueba por las muestras de tejido recogidas al final del experimento, en los puntos de tiempo de 120 o 240 min. Se administró un número representativo de compuestos de la invención en un intervalo de dosis de 0,1 a 100 mg/kg i.p, sc o po junto con haloperidol. Se administró el antagonista A2a KW6002 (istradefilina) a una dosis de 0,6 mg/kg i.p. como control positivo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, halo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

X<sub>1</sub> es N y X<sub>2</sub> es CH; o

X<sub>1</sub> es CH y X<sub>2</sub> es N; o

X<sub>1</sub> es N y X<sub>2</sub> es N;

cuando X<sub>1</sub> es N, Z se selecciona de entre el grupo que consiste en alquileno C<sub>1</sub>, haloalquileno C<sub>1</sub>, -C(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

cuando X<sub>1</sub> es CH, Z se selecciona de entre el grupo que consiste en alquileno C<sub>1</sub>, haloalquileno C<sub>1</sub>, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

q es 1;

s es 1;

R<sub>2</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub>, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y trifluorometilo;

p es 0, 1 o 2;

R<sub>4</sub>, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo, halo, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, -C(O)-R<sub>8</sub>, -C(O)-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) y -C(O)-OR<sub>11</sub>;

r es 1 o 2;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

R<sub>7</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>1-10</sub> y heterociclilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; o

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 eslabones que tiene opcionalmente 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de entre el grupo N, O y S y opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados

independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, amida C<sub>1-9</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> y sustituido en cualquier nitrógeno del anillo adicional por un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sub>11</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarboxilato de dimetilo y no sea 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbaldéido.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, donde X<sub>1</sub> es CH y X<sub>2</sub> es N.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, donde X<sub>1</sub> es N y X<sub>2</sub> es N.

4. El compuesto según la reivindicación 3, donde un R<sub>4</sub> es ciano.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Z es alquileno C<sub>1</sub>.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde Z es -O-.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 5 1 a 4, donde Z es -C(O)-.
8. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:
- 5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2,3-dicarbonitrilo;
- 10 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo;
- 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo;
- (R)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo;
- 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2,3-dicarbonitrilo;
- ácido 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico
- ácido 3-ciano-6-(ciclopropilamino)-5-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico;
- ácido 3-ciano-5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico;
- ácido 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico;
- ácido 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico;
- 20 ácido 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico;
- ácido 6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico
- ácido (R)-3-ciano-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico;
- ácido (R)-3-ciano-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carboxílico;
- ácido 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-pirazina-2-carboxílico;
- 25 3-cloro-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo;
- 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- 3-ciano-6-(ciclopropilamino)-5-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- 30 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- 6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- (R)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida;
- (S)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N-metilpirazina-2-carboxamida;
- 35 (6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona;
- 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida;
- (R)-5-(ciclopropilamino)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo;
- 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo;
- 5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo;
- 40 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(ciclopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo;
- (S)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo;
- (R)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazina-2-carbonitrilo;
- 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-3-morfolinopirazina-2-carbonitrilo;
- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento.
11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, enfermedad de Huntington, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos bipolares y depresión.
- 55