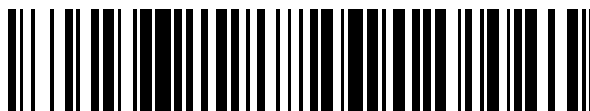


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 131**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2013** **PCT/EP2013/064332**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014** **WO14009296**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2013** **E 13734128 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 2872511**

54 Título: **Derivados de imidazopirazina como moduladores de la actividad de TNF**

30 Prioridad:

13.07.2012 GB 201212513

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2019

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)
60, Allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

BENTLEY, JONATHAN MARK;
BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;
BROWN, JULIEN ALISTAIR;
CAIN, THOMAS PAUL;
GLEAVE, LAURA JANE;
HEIFETZ, ALEXANDER;
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;
JOHNSTONE, CRAIG;
LEIGH, DEBORAH;
MADDEN, JAMES;
PORTER, JOHN ROBERT;
SELBY, MATTHEW DUNCAN y
ZHU, ZHAONING

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 711 131 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopirazina como moduladores de la actividad de TNF

- 5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol condensados, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención está relacionada con derivados de imidazo[1,2-a]pirazina sustituidos farmacológicamente activos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α , y por lo tanto son beneficiosos como agentes farmacéuticos, en especial en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, dolor y trastornos nociceptivos, trastornos cardiovasculares, 10 trastornos metabólicos, trastornos oculares, y trastornos oncológicos, adversos.

- El TNF α es el miembro prototípico de la superfamilia de proteínas de los Factores de Necrosis Tumoral (TNF) que comparten una función primaria de regulación de la supervivencia celular y la muerte celular. Una característica estructural común a todos los miembros conocidos de la superfamilia TNF es la formación de complejos triméricos 15 que se unen a, y activan, receptores específicos de la superfamilia TNF. A modo de ejemplo, TNF α existe en formas solubles y de transmembrana y se señalizada través de dos receptores, conocidos como TNFR1 y TNFR2, con puntos finales funcionales distintos.

- Ya están disponibles en el mercado diversos productos capaces de modular la actividad de TNF α . Todos están 20 aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados en la actualidad son macromoleculares y actúan mediante la inhibición de la unión del TNF α humano a su receptor. Los inhibidores de TNF α macromoleculares habituales incluyen anticuerpos anti-TNF α ; y proteínas de fusión de receptor de TNF α soluble. Algunos ejemplos de anticuerpos anti-TNF α disponibles en el mercado incluyen anticuerpos completamente humanos tales como adalimumab (Humira®) y 25 golimumab (Simponi®), anticuerpos quiméricos tales como infliximab (Remicade®), y fragmentos Fab' pegilados tales como certulizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión de receptor de TNF α soluble disponible en el mercado es etanorcept (Enbrel®).

- Los miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo el propio TNF α , están implicados en una diversidad de 30 funciones fisiológicas y patológicas que se cree que desempeñan una parte en una diversidad de afecciones de importancia médica significativa (véase, por ejemplo, M.G. Tansey y D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; y F.S. Carneiro *et al.*, J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

- Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son potentes moduladores de la actividad de TNF α humano, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas 35 incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; dolor y trastornos nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

- Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares 40 farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos. De ese modo, en una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos. En una realización alternativa, ciertos compuestos de la presente invención pueden ser útiles por acoplamiento a un fluoróforo para proporcionar conjugados fluorescentes que se puedan utilizar en ensayos (por ejemplo, un ensayo de polarización de 45 fluorescencia) para detectar compuestos farmacológicamente activos.

- Los compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan potentemente la actividad de TNF α en una línea celular de indicador obtenida a partir de HEK-293 disponible en el mercado conocida como CD40L HEK-Blue™. Esta 50 línea celular es un transfectante estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina secretada) bajo el control del promotor mínimo IFN β fusionado a cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP por parte de estas células está estimulada por TNF α de forma dependiente de la concentración. Cuando se someten a ensayo en el bioensayo de HEK-293, los compuestos de la presente invención exhiben un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, habitualmente de 5 μ M o menos, por lo general de 1 μ M o menos, de forma adecuada de 500 nM o menos, de forma ideal de 100 nM o menos, y preferentemente de 20 nM o menos (el experto en la materia 55 entenderá que una cifra menor de CI₅₀ representa un compuesto más activo).

- MATTHEWS T P *et al.*: "Design and evaluation of 3,6-di(hetero)arylimidazo[1,2-a]pyrazines as inhibitors of checkpoint and other kinases" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, vol. 20, n.º 14, 15 de julio de 2010, páginas 4045-4049 describen una diversidad de inhibidores de CHK1 competitivos de ATP de 60 3,6-di(hetero)arilimidazo[1,2-a]pirazina que se desarrollaron por andamiaje gradual a partir de un compuesto positivo de análisis sistemático débilmente activo. El perfilado de quinasa mostró que las imidazo[1,2-a]pirazinas podrían inhibir otras quinastas, incluyendo CHK2 y ABL, con una potencia equivalente o mejor dependiendo de la sustitución lateral.

- MICHAEL A. LYON *et al.*: "Glyoxylic Acid and MP-Glyoxylate Efficient Formaldehyde Equivalents in the 3-CC of 2-Aminoazines, Aldehydes, and Isonitriles", ORGANIC LETTERS, vol. 6, n.º 26, 1 de diciembre de 2004, páginas

4989-4992 describen la participación del ácido glioxílico, ya sea en solución o inmovilizado sobre MP-carbonato (MP-glioxilato), en una 3-CC sin catalizar con 2-aminoazinas e isonitrilos para proporcionar 2-no sustituido-3-aminoimidazoheterociclos.

- 5 M. MACCOSS *et al.*: "Synthesis and biological evaluation of nucleosides containing 8-amino-imidazo[1,2-
[alpha]]pyrazine as an isosteric replacement for adenine", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 30, n.º
5, 1 de octubre de 1993, páginas 1213-1220 describen una diversidad de nuevos C-nucleósidos relacionados con
derivados de purina en los que el resto de purina se ha reemplazado con el heterociclo isostérico, 8-
aminoimidazo[1,2-a]pirazina. Los nucleósidos preparados incluyen los ribo, 3'-deoxi, 2',3'-didesoxi, y 2',3'-insaturado
10 derivados. Estos C-nucleósidos representan derivados que contienen enlaces glicosilo estables frente a ácidos y se
pueden considerar como análogos de nucleósidos que contienen adenina o 3-desazaadenina. El análogo de 3-
desazaadenosina también demostró una supresión débil de actividad de NK esplénica en ratón frente a células YAC
(dianas celulares de linfoma de ratón). El análogo de imidazo[1,2-a]pirazina de 3-desazaadenosina mostró actividad
15 antiinflamatoria *in vivo* en el modelo de carragenano de pleuresía de rata en el mismo intervalo con 3-
desazaadenosina.

El documento de Patente WO 01/64674 A1 describe derivados 2,4-disustituídos de tiazolilo que tienen propiedades
de inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias y propiedades de bloqueo del receptor A3 de
adenosina. También describe el uso de los derivados 2,4-disustituídos de tiazolilo para la prevención o el tratamiento
20 de animales de sangre caliente que padecen enfermedades mediadas por citoquinas o enfermedades mediadas por
la activación del receptor A3 de adenosina.

El documento de Patente WO 2011/100502 A1 describe diversos derivados de 7-aminofuopiridina, y métodos de
tratamiento de enfermedad con los mismos, incluyendo tratamiento de cánceres, tales como tumores impulsados al
25 menos en parte por TAK1 o para los que es eficaz un inhibidor de TAK1 apropiado.

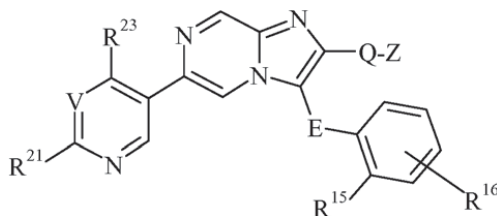
El documento de Patente WO 2011/022439 A1 describe entidades heterocíclicas que modulan la actividad de PI3
quinasa, composiciones farmacéuticas que contienen las entidades heterocíclicas, y métodos de uso de estas
entidades químicas para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de PI3 quinasa.
30

El documento de Patente US 2005/009832 A1 describe imidazopirazinas 8-amino-aril-sustituídas que modulan la
actividad de las proteína quinasa ("PK"). Los compuestos descritos son útiles en el tratamiento de trastornos
relacionados con una actividad anómala de PK.

35 El documento de Patente US 2004/220189 A1 también describe imidazopirazinas 8-amino-aril-sustituídas que
modulan la actividad de proteína quinasa. Los compuestos descritos son útiles en el tratamiento de trastornos
relacionados con una actividad anómala de PK.

El documento de Patente WO 2013/034048 A1, citado bajo el Artículo 54(3) EPC, describe compuestos sustituidos
40 de benzofurano que son útiles como inhibidores de la NS5B polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC), y el uso de
tales compuestos para inhibir la actividad de la NS5B polimerasa de VHC, para tratar o prevenir infecciones por
VHC, y para inhibir la replicación viral y/o la producción viral de VHC en un sistema basado en células.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIB) o un N-óxido del mismo, o una sal
45 farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo:



(IIB)

en la que

- 50 E representa -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(CH₃)- o -C(CH₃)(OH)-;
Q representa -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- o -CH₂OCH₂-;
Z representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo,
ciclopentilo, ciclohexilo, oxociclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo,
55 difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo,
acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo,
dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo,

tert-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzoimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxycarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo o morfolinilcarbonilfenilo;

V representa C-R²² o N;

R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; y

R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)alquilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquilamino C₃₋₇, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, alcocarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicioalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcocarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo C₁₋₆, tetrazolil-alquilo C₁₋₆ y aminocarbonilalquilo C₁₋₆;

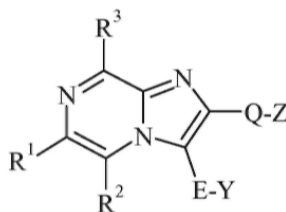
R²² representa hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁₋₆; y

R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular, o un trastorno oncológico.

En otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se discuten los compuestos de fórmula (I), que incluye compuestos de acuerdo con la invención:



(I)

en la que

E representa un enlace covalente; o E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁴)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

Q representa un enlace covalente; o Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- o -N(R⁵)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida que comprende opcionalmente una, dos o tres uniones que contienen un heteroátomo seleccionadas independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- y -N(R⁵)S(O)₂-;

Y representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

Z¹ representa un radical divalente obtenido partir de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo;

Z² representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo;

R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b o -SO₂NR^bR^c; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil (C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicioalquilo C₄₋₉, heterobicioalqueno C₄₋₉, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil (C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^b y R^c, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^e representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En el presente documento también se discute un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de TNFα.

En el presente documento también se discute un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de TNFα que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo.

Cuando cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IIB) anteriores se indica que está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Por lo general, tales grupos estarán sin sustituir, o sustituidos con uno o más sustituyentes.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIB) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en la presente invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, por mezcla de una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo

pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos sustituidos, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

- 5 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IIB) anteriores. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes de hidrocarburo tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes de éter tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (IIB) se pueden formar con
10 agua, en cuyo caso serán hidratos.

- La presente invención también incluye cocristales dentro de su alcance. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación en la que están presentes componentes moleculares neutros dentro de un componente cristalino en una proporción estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos permite que se
15 realicen modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica pretendida (véase *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Algunos ejemplos habituales de formadores de cocristales, que pueden estar presentes en el cocrystal junto con el ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido *L*-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutámico, urea y nicotinamida.

- Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso de la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y ramificados, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Algunos ejemplos habituales incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo
20 particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆" se han de interpretar de forma correspondiente.

- La expresión "cadena de alquileo C₁₋₄" se refiere a una cadena de alquileo lineal o ramificada divalente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos habituales incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno
30 y dimetilmetileno.

Los grupos alqueno C₂₋₆ adecuados incluyen vinilo y alilo.

- Los grupos alquino C₂₋₆ adecuados incluyen etinilo y propargilo.

- Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados, que pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- Los grupos cicloalqueno C₄₋₇ adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

- Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferentemente fenilo.

Los grupos arilalquilo C₁₋₆ adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

- 45 La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇" como se usa en el presente documento se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo. Los valores adicionales incluyen oxetanilo, dihidrobenzotienilo, isoindolinilo e isotiazolidinilo.

- La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₇" como se usa en el presente documento se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo
55 seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolinilo, imidazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotiopiranilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

- Los grupos heterobicioalquilo habituales incluyen 3-azabicio[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicio[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicio[2.2.2]octanilo, 8-azabicio[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicio[3.2.1]octanilo y 3,9-diazabicio[4.2.1]nonanilo. Los valores adicionales incluyen 6-azabicio[3.2.0]heptanilo, 3-azabicio[4.1.0]heptanilo, 3-azabicio[3.2.1]octanilo y 3,6-diazabicio[3.2.2]nonanilo.

- 65 Los grupos heterobicioalqueno habituales incluyen 8-azabicio[3.2.1]octenilo.

Los grupos espiroheterocicloalquilo habituales incluyen 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo y 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo. Los valores adicionales incluyen 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo y 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonanilo.

- 5 Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo. Los valores adicionales incluyen tieno[2,3-*c*]pirazolilo, tieno[3,4-*b*][1,4]dioxinilo, pirrolo[3,4-*b*]piridinilo e imidazo[2,1-*b*]tiazolilo.

- 15 El término "halógeno" como se usa en el presente documento pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, por lo general flúor, cloro o bromo.

- 20 Cuando los compuestos de fórmula (IIB) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir de forma correspondiente como enantiómeros. Cuando los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir además como diastereómeros. Se ha de entender que la invención se amplía al uso de la totalidad de tales enantiómeros y diastereómeros, y a las mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (IIB) y las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento se pretende que representen todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre de otro modo. Además, los compuestos de fórmula (IIB) pueden existir en forma de tautómeros, por ejemplo los tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o los tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ 25 hidroximiina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (IIB) y las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento se pretende que representen todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre de otro modo.

- 30 Se ha de entender que cada átomo individual presente en la fórmula (IIB), o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento, puede estar presente de hecho en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, siendo preferente el isótopo más abundante. De ese modo, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IIB), o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferentemente ^1H . De forma análoga, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IIB), o en las fórmulas que se 35 representan en lo sucesivo en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferentemente ^{12}C .

- 40 Cuando los compuestos de acuerdo con la invención comprendan una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, los valores habituales de la misma incluyen metileno ($-\text{CH}_2-$), (metil)metileno, etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de las cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. De forma adecuada, tales cadenas están sin sustituir, mono sustituidas o disustituidas. Por lo general, tales cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están sin sustituir. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas. En una realización más, tales cadenas están disustituidas.

- 45 Algunos ejemplos de sustituyentes habituales en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , trifluorometoxi, amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , carboxi, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} y dialquilaminocarbonilo C_{1-6} .

- 50 Algunos ejemplos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino, carboxi y tetrazolilo, especialmente hidroxilo o alcoxi C_{1-6} .

- 55 Algunos ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, amino, carboxi y tetrazolilo, especialmente hidroxilo o metoxi.

- 60 En una realización, E representa una unión metileno opcionalmente sustituida ($-\text{CH}_2-$). En un segundo aspecto de esa realización, E representa una unión (metil)metileno.

Algunos ejemplos específicos de sustituyentes habituales en la unión representada por E incluyen hidroxilo o metoxi.

- 65 Un ejemplo particular de un sustituyente habitual en E es hidroxilo. Otro ejemplo de un sustituyente habitual en E es metoxi.

Los valores habituales de E incluyen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Los valores adicionales de E incluyen $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$.

Los valores adecuados de E incluyen $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{OH})-$. Los valores adicionales incluyen $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$.

En una primera realización, E representa $-\text{CH}_2-$.

En una segunda realización, E representa $-\text{CH}(\text{OH})-$.

En una tercera realización, E representa $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$.

En una cuarta realización, E representa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. En un aspecto particular de esa realización, la unión $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ representada por E está en la configuración estereoquímica (S).

En una quinta realización, E representa $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$.

Los valores particulares de Q son $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$ y $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$. En una primera realización, Q representa $-\text{CH}_2-$. En una segunda realización, Q representa $-\text{CH}_2\text{O}-$. En una tercera realización, Q representa $-\text{CH}_2\text{S}-$. En una cuarta realización, Q representa $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

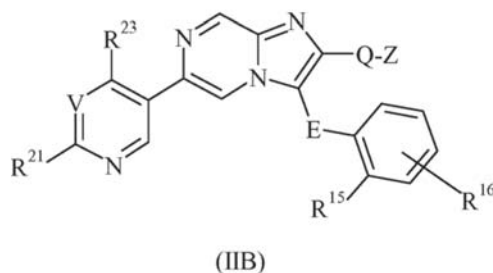
En una realización, Z representa hidrógeno.

En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

Los valores habituales de Z son hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxo-ciclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzoimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxycarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo y morfolinilcarbonilfenilo.

Los valores particulares de Z incluyen hidrógeno, metilo, metilsulfonilfenilo, piridinilo, oxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo y (oxo)oxazolidinilfenilo. En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En una cuarta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una quinta realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una sexta realización, Z representa (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una séptima realización, Z representa (oxo)oxazolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-oxazolidinil-3-il)fenilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención están representados por la fórmula (IIB) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y cocristales de los mismos:



en la que

- 5 R^{15} y R^{16} representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; y
- 10 E, Q y Z son como se han definido anteriormente.

- Por lo general, R^{15} y R^{16} pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 15

- 20 Los valores habituales de R^{15} incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Los valores ilustrativos de R^{15} incluyen halógeno y difluorometoxi.

- 25 En una primera realización, R^{15} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{15} representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R^{15} representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R^{15} representa cloro. En una tercera realización, R^{15} representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R^{15} representa metilo. En una cuarta realización, R^{15} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{15} representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R^{15} representa metoxi. En una sexta realización, R^{15} representa difluorometoxi. En una séptima realización, R^{15} representa trifluorometoxi.
- 30

Los valores seleccionados de R^{15} incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

- 35 Los valores adecuados de R^{15} incluyen cloro y difluorometoxi.

Los valores habituales de R^{16} incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

Los valores ilustrativos de R^{16} incluyen hidrógeno y halógeno.

- 40 En una primera realización, R^{16} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{16} representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R^{16} representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R^{16} representa cloro. En una tercera realización, R^{16} representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R^{16} representa metilo. En una cuarta realización, R^{16} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{16} representa difluorometoxi. En una séptima realización, R^{16} representa amino.
- 45

Los valores seleccionados de R^{16} incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

Los valores adecuados de R^{16} incluyen hidrógeno y cloro.

- 50 En una realización particular, R^{16} está unido en la posición para del anillo de fenilo con respecto al entero R^{15} .

En la fórmula (IIB), V representa C-R²² o N;

- 55 R^{21} representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, hidrohaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,

- amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)alquilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquilamino C₃₋₇, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, alcocicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; R²² representa hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁₋₆; R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
- 10 E, Q, Z, R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente.

En una realización, V representa C-R²². En otra realización, V representa N.

- 15 Generalmente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)alquilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcocicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; o R²¹ representa cicloalquenilo C₄₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 20 Idealmente, R²¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o heterocicloalquil (C₃₋₇)-amino; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 30 Por lo general, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, amino, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)alquilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)] amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆ o carboxi; o R²¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, R²¹ puede representar hidroxialquilo C₁₋₆ o heterocicloalquil (C₃₋₇)-amino; o puede representar cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

- 35 De forma adecuada, R²¹ representa hidroxil o alcoxi C₁₋₆; o R²¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterobicicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, R²¹ puede representar hidroxialquilo C₁₋₆ o heterocicloalquil (C₃₋₇)-amino; o R²¹ puede representar cicloalquilo C₃₋₇ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 40 Cuando R²¹ representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, los valores habituales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 45 Cuando R²¹ representa un grupo cicloalquenilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, los valores habituales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 50 Cuando R²¹ representa un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, los valores habituales incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepanilo y tiadiazepanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores adicionales incluyen oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, isotiazolidínilo, imidazolidínilo y tetrahidropiranilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 55 Cuando R²¹ representa un grupo heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un valor habitual es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido. Los valores adicionales incluyen dihidropiranilo y dihidrotiopiranilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 60 Cuando R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido, los valores habituales incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidínilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores adicionales incluyen 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo y 3,6-diazabicyclo[3.2.2]octanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 65 Cuando R²¹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido, los valores habituales incluyen 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo y 2-oxa-7-

azaespiro[3.5]nonanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores adicionales incluyen 5-azaespiro-[2.4]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo y 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Algunos ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfonilo C₁₋₆. Algunos ejemplos adicionales incluyen tetrazolilalquilo C₁₋₆ y aminocarbonilalquilo C₁₋₆.

15 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, ciano, cianometilo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxil, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen tetrazolilmetilo y aminocarbonilmetilo.

25 Los ejemplos definitivos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₂₋₆. Los ejemplos adicionales incluyen tetrazolilalquilo C₁₋₆ y aminocarbonilalquilo C₁₋₆.

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cianoalquilo C₁₋₆, trifluoroetilo, hidroxil, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, tetrazolilo y alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆.

35 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, metilo, hidroxil, metoxi, metilsulfonilo, oxo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo y etoxi-carbonilo. Los ejemplos adicionales incluyen tetrazolilmetilo y aminocarbonilmetilo.

40 Algunos ejemplos de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cianoetilo, trifluoroetilo, hidroxil, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, tetrazolilo y metilsulfonilaminocarbonilo.

De forma adecuada, R²¹ puede estar sustituido con oxo.

45 Por lo general, R²¹ representa hidrógeno, flúor, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxil, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, amino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, carboxi, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, acetilpiperidinilo, carboxipiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxycarbonilmetilpiperazinilo, etoxycarboniletilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxodiazepanilo, dioxotiadiazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilo o 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo. Además, R²¹ puede representar hidroxiisopropilo, tetrahidrofuranilamino, carboxiciclohexilo, metoxipirrolidinilo, carboxipirrolidinilo, difluoropiperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (carboxi)(hidroxil)-piperidinilo, (etoxycarbonil)(metil)piperidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, aminocarbonilmetilpiperazinilo, dimetilmorfolinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxycarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo o carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo.

60 Los valores seleccionados de R²¹ incluyen ciano, metoxi, carboxipiperidinilo, piperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, oxopiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, morfolinilo, oxodiazepanilo y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo. Los valores adicionales incluyen hidroxiisopropilo, tetrahidrofuranilamino, carboxiciclohexilo, metoxipirrolidinilo, carboxipirrolidinilo, difluoropiperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (carboxi)(hidroxil)piperidinilo, (etoxycarbonil)(metil)piperidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, aminocarbonilmetilpiperazinilo, dimetilmorfolinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxycarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo y carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo.

Los valores ilustrativos de R^{21} incluyen hidroxilo, metoxi, piperazinilo, oxopiperazinilo y oxodiazepanilo.

En una realización particular, R^{21} representa hidroalquilo C_{1-6} . En un aspecto de esa realización, R^{21} representa hidroxiisopropilo, especialmente 2-hidroxiisoprop-2-ilo.

5

Generalmente, R^{22} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

De forma adecuada, R^{22} representa hidrógeno, cloro, ciano o metilo.

10

De forma apropiada, R^{22} representa hidrógeno o ciano.

Por lo general, R^{22} representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R^{22} representa hidrógeno. En otra realización, R^{22} representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

15

En una realización más, R^{22} representa ciano. En una realización adicional, R^{22} representa halógeno, especialmente cloro.

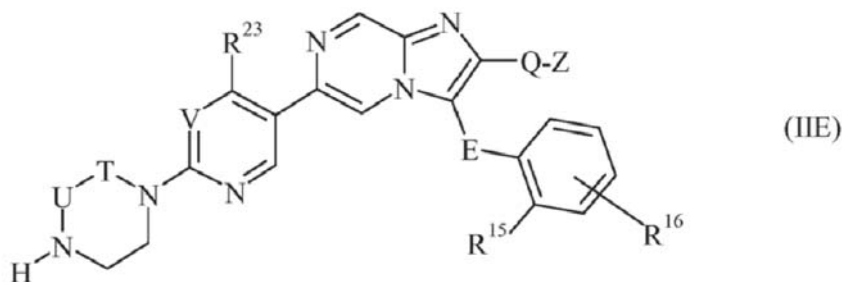
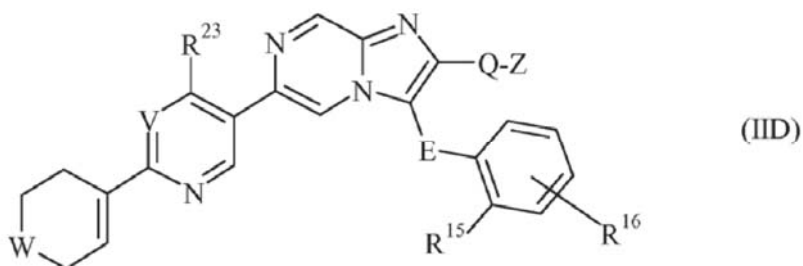
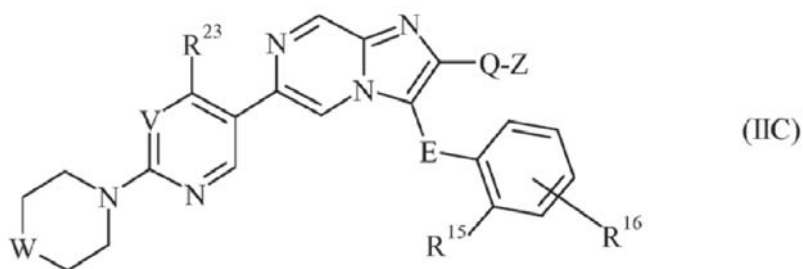
Por lo general, R^{23} representa hidrógeno o metilo.

20

En una realización, R^{23} representa hidrógeno. En otra realización, R^{23} representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

Los subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (IIB) anteriores están representados por los compuestos de fórmulas (IIC), (IID) y (IIE) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y cocrisales de los mismos:

25



en las que

30

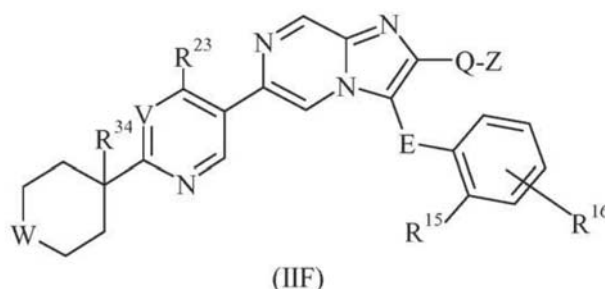
T representa $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
 U representa $C(O)$ o $S(O)_2$;
 W representa O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, $N(R^{31})$ o $C(R^{32})(R^{33})$;

- 5 R^{31} representa hidrógeno, cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})alquilo C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{2-6} , alcoxicarbonil (C_{2-6})alquilo C_{1-6} , tetrazolilalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} o dialquilaminosulfonilo C_{1-6} ;
- R^{32} representa halógeno, alcoxi C_{1-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{2-6} , alcoxicarbonil (C_{2-6})alquilo C_{1-6} , tetrazolilo o aminocarbonilo;
- R^{33} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxi o amino; y V, E, Q, Z, R^{15} , R^{16} y R^{23} son como se han definido anteriormente.
- 10 En una primera realización, T representa $-CH_2-$. En una segunda realización, T representa $-CH_2CH_2-$.
- En una primera realización, U representa C(O). En una segunda realización, U representa S(O)₂.
- 15 Generalmente, W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R^{31}), CF₂, CH(CO₂H) o CH(tetrazolilo).
- De forma apropiada, W representa O, N(R^{31}) o C(R^{32})(R^{33}).
- De forma adecuada, W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R^{31}) o CH(CO₂H).
- 20 Por lo general, W representa O, S(O)₂, N(R^{31}) o CH(CO₂H).
- En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa N(R^{31}). En una sexta realización, W representa C(R^{32})(R^{33}). En un primer aspecto de la sexta realización, W representa CF₂. En un segundo aspecto de la sexta realización, W representa CH(CO₂H). En un tercer aspecto de la sexta realización, W representa CH(tetrazolilo).
- 25 Generalmente, R^{31} representa hidrógeno, cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})alquilo C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{2-6} , alcoxicarbonil (C_{2-6})alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} o dialquilaminosulfonilo C_{1-6} .
- 30 De forma adecuada, R^{31} representa hidrógeno, cianoalquilo C_{1-6} , trifluoroetilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxialquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{2-6} o alcoxicarbonil (C_{2-6})alquilo C_{1-6} . Además, R^{31} puede representar tetrazolilalquilo C_{1-6} o aminocarbonilalquilo C_{1-6} .
- Definitivamente, R^{31} representa hidrógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} o carboxialquilo C_{1-6} . Además, R^{31} puede representar tetrazolilalquilo C_{1-6} o aminocarbonilalquilo C_{1-6} .
- 40 Los valores habituales R^{31} incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Los valores adicionales incluyen tetrazolilmetilo y aminocarbonilmetilo.
- 45 Los valores seleccionados de R^{31} incluyen hidrógeno, cianoetilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, acetilo, carboximetilo, carboxietilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxycarbonilmetilo y etoxycarboniletilo. Los valores adicionales incluyen tetrazolilmetilo y aminocarbonilmetilo.
- 50 Los valores definitivos de R^{31} incluyen hidrógeno, metilsulfonilo, carboximetilo y carboxietilo. Los valores adicionales incluyen tetrazolilmetilo y aminocarbonilmetilo.
- Un valor particular de R^{31} es hidrógeno.
- 55 De forma adecuada, R^{32} representa halógeno, alcoxi C_{1-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{2-6} , alcoxicarbonil (C_{2-6})alquilo C_{1-6} o tetrazolilo.
- Por lo general, R^{32} representa halógeno, carboxi o alcoxicarbonilo C_{2-6} .
- 60 Los valores habituales de R^{32} incluyen flúor, metoxi, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, tetrazolilo y aminocarbonilo.
- 65 Los valores particulares de R^{32} incluyen flúor, carboxi y etoxycarbonilo.

En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

De forma adecuada, R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo.

- 5 En una primera realización, R³³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³³ representa flúor. En una tercera realización, R³³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³³ representa metilo. En una cuarta realización, R³³ representa hidroxilo. En una quinta realización, R³³ representa amino.
- 10 Otro subgrupo de los compuestos de fórmula (IIB) anteriores está representado por los compuestos de fórmula (IIF) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



- 15 en la que

R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y E, Q, Z, V, W, R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se han definido anteriormente.

20

En una primera realización, R³⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa flúor. En una tercera realización, R³⁴ representa haloalquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa fluorometilo. En una cuarta realización, R³⁴ representa hidroxilo. En una quinta realización, R³⁴ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi. En una sexta realización, R³⁴ representa alquiltio C₁₋₆, especialmente metiltio. En una séptima realización, R³⁴ representa alquilsulfinilo C₁₋₆, especialmente metilsulfinilo. En una octava realización, R³⁴ representa alquilsulfonilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R³⁴ representa amino. En una realización, R³⁴ representa alquilamino C₁₋₆, especialmente metilamino. En una undécima realización, R³⁴ representa dialquilamino C₁₋₆, especialmente dimetilamino. En una duodécima realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino C₂₋₆, especialmente acetilamino. En una decimotercera realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino C₁₋₆, especialmente metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilaminometilo.

25

30

35

Por lo general, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆.

Los valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

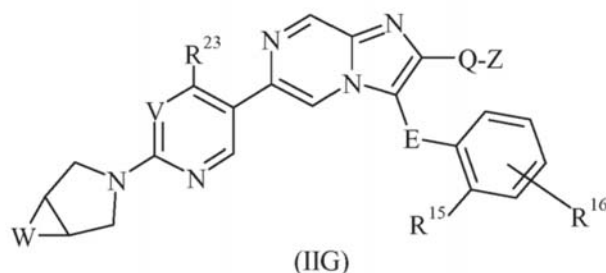
40

Los valores particulares de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo y acetilaminometilo.

De forma adecuada, R³⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

45

Un subgrupo adicional de los compuestos de fórmula (IIB) anteriores está representado por los compuestos de fórmula (IIG) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



en la que

E, Q, Z, V, W, R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se han definido anteriormente.

5

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; dolor y trastornos nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

15 Los trastornos inflamatorios y autoinmunes incluyen trastornos autoinmunes sistémicos, trastornos autoinmunes endocrinos y trastornos autoinmunes específicos de órganos. Los trastornos autoinmunes sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriática, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluyendo las formas oligoarticular y poliarticular de la misma), anemia de enfermedad crónica (ACD), enfermedad de Still (de aparición en la juventud y/o en edad adulta), enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren. Los trastornos autoinmunes endocrinos incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunes específicos de órganos incluyen enfermedad de Addison, anemia hemofílica o perniciosa, lesión renal aguda (AKI; incluyendo AKI inducida por cisplatino), nefropatía diabética (DN), uropatía obstructiva (incluyendo uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (incluyendo síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por complejos inmunes y glomerulonefritis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)), nefritis por lupus (LN), enfermedad de cambio mínimo, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada y pouchitis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, pneumonitis autoinmune, carditis autoinmune, miastenia gravis, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos de fibrosación (incluyendo diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de distrés respiratorio, sepsis, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo a trasplante de órgano (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

30 Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, temblores y epilepsia.

40 Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca), y trastornos sexuales (incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). Los moduladores de la función de TNFα también pueden ser de uso en el tratamiento y/o la prevención de infarto de miocardio (véase J. J. Wu *et al.*, JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

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

50 Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía de la prematuridad), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), vascularización (incluyendo vascularización y neovascularización corneal), oclusión de venas retinianas, y formas diversas de uveítis y queratitis.

55 Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas al cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares de cáncer incluyen tumores malignos hematológicos (incluyendo leucemia y linfoma) y tumores malignos no hematológicos (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma

multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfóide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica/linfóide crónica (CLL), leucemia de células peludas, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica macrocítica, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumores malignos no hematológicos incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglios linfáticos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello uterino, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. Los moduladores de la función de TNF α también se pueden usar para aumentar la seguridad del potente efecto anticancerígeno de TNF (véase F.V. Hauwermeiren *et al.*, J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos, grageas o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, y se pueden presentar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulgentes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales de tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de forma adecuada para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de una forma convencional.

Los compuestos de fórmula (IIB) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio o recipientes de múltiples dosis, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, los compuestos de fórmula (IIB) también se pueden formular en forma de una preparación de liberación sostenida. Tales formulaciones de larga duración se pueden administrar mediante implante o mediante inyección intramuscular.

Para administración nasal o administración mediante inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden suministrar de forma conveniente en forma de una presentación de pulverización en aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo de dispensación puede estar acompañado por instrucciones para su administración.

Para administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular de forma conveniente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulgente y agua. Como alternativa, los compuestos de

uso en la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

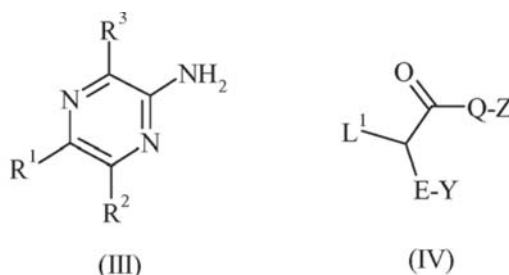
Para administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular de forma conveniente en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para la administración oftálmica los compuestos se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Para administración rectal, los compuestos de uso de la presente invención se pueden formular de forma conveniente en forma de supositorios. Estos se pueden preparar por mezcla de componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y de ese modo se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y de la afección del paciente que se va a tratar. Sin embargo, en general, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, por lo general de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo aproximadamente de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

Si se desea, un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede administrar conjuntamente con otro agente farmacéuticamente activo, por ejemplo una molécula antiinflamatoria tal como metotrexato o prednisolona.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):

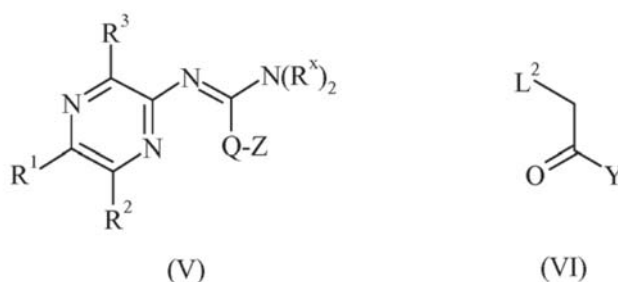


en las que E, Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L¹ es por lo general un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como etanol, o un éter cíclico tal como 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en la que E representa -C(O)- se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):

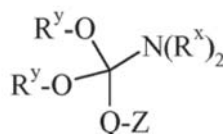


en las que Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, R^x representa un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, y L² representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L² es por lo general un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

5 La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno, o un alcohol C₁₋₄ tal como etanol.

10 Los compuestos intermedios de fórmula (V) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VII):

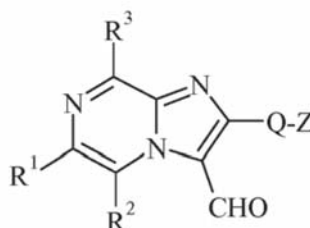


(VII)

15 en la que Q, Z y R^x son como se han definido anteriormente, y R^y representa un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo.

La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno, o un alcohol C₁₋₄ tal como metanol.

20 Los compuestos de fórmula (I) anteriores en la que E representa -CH(OH)- se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-MgHal con un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

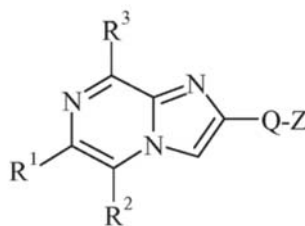
25 en la que Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, y Hal representa un átomo de halógeno.

El átomo de halógeno Hal es por lo general bromo.

30 La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) anteriores se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX):

35

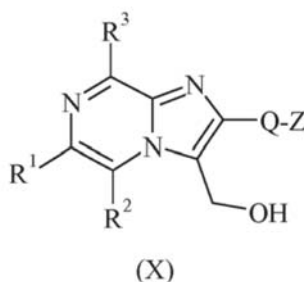


(IX)

en la que Q, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente; con cloruro de (clorometil)dimetiliminio (reactivo de Vilsmeier).

La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en la que E representa -CH₂- e Y representa opcionalmente arilo o heteroarilo sustituido se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y¹-H con un compuesto de fórmula (X):

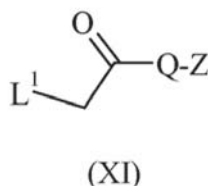


en la que Q, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, e Y¹ representa arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; en presencia de un derivado de ácido sulfónico.

El derivado de ácido sulfónico de uso en la reacción precedente es de forma adecuada un derivado de ácido sulfónico orgánico tal como ácido metanosulfónico. La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo agua.

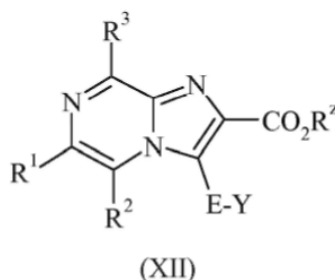
Los compuestos intermedios de fórmula (X) anteriores se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente con formaldehído. La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo agua.

Los compuestos intermedios de fórmula (IX) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XI):



en la que Q, Z y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las que se han descrito anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en la que -Q-Z representa -CH₂OH se pueden preparar mediante un proceso que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (XII):



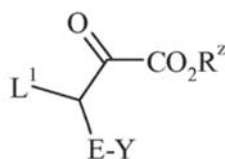
en la que E, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, y R^z representa un grupo alquilo C₁₋₄, por

ejemplo metilo; con un agente reductor.

El agente reductor de uso en la reacción precedente es de forma adecuada a borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de litio. La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un alcohol C₁₋₄ tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

Como alternativa, el agente reductor de uso en la reacción precedente puede ser de forma adecuada hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura en la región de 0 °C en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos intermedios de fórmula (XII) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

en la que E, Y, R^z y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las que se han descrito anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

Los compuestos de fórmula (I) anteriores en la que E representa -N(H)- se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un derivado de isocianuro de fórmula Y-NC y un derivado de aldehído de fórmula OHC-Q-Z; en presencia de un catalizador de metal de transición.

El catalizador de metal de transición de uso en la reacción precedente es de forma adecuada un derivado de circonio, por ejemplo un haluro de circonio tal como cloruro de circonio(IV). La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ tal como *n*-butanol.

Cuando no estén disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmulas (III), (IV), (VI), (VII), (XI) y (XIII) se pueden preparar mediante métodos análogos a los que se describen en los Ejemplos acompañantes, o mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

Se ha de entender que cualquier compuesto de fórmula (I), incluyendo los compuestos de fórmula (IIB), obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores se puede elaborar posteriormente, cuando sea apropiado, en un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que E representa -C(O)- se puede convertir en el compuesto correspondiente en el que E representa -CH(OH)- por tratamiento con un agente reductor tal como borohidruro de sodio.

Un compuesto de fórmula (I) en la que E representa -CH(OH)- se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que E representa -CH₂- por calentamiento con yodo elemental y ácido fosfínico en ácido acético; o por calentamiento con trietilsilano y un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro eterato de dietilo; o mediante un procedimiento en dos etapas que comprende: (i) tratamiento con bromuro de tionilo; y (ii) tratamiento del producto obtenido de ese modo con un catalizador de metal de transición, por ejemplo hidrato de (2,2'-bipiridina)diclororutenio(II), en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo se puede alquilar por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH se puede arilar en un proceso en dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de ese modo con el hidróxido de arilo o heteroarilo apropiado. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH se puede convertir en el compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂S-Z mediante un procedimiento en dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de ese modo con un compuesto de fórmula Z-SH, por lo general en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de potasio. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo se puede convertir en el correspondiente compuesto fluorosustituido por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Un compuesto de fórmula (I)

que contiene hidroxilo se puede convertir en el correspondiente compuesto difluorosustituido mediante un procedimiento en dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente oxidante, por ejemplo dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de ese modo con DAST.

- 5 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede alquilar por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, por lo general a una temperatura elevada en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo. Como alternativa, la reacción se puede efectuar a temperatura ambiente en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede alquilar por tratamiento con el tosilato de alquilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidruro de sodio, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

- 10 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilcarbonilo C₂₋₆, por ejemplo acetilo, por tratamiento con el anhídrido de acilo apropiado, por ejemplo anhídrido acético, por lo general a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

- 20 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonilo, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ apropiado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆ tal como cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido alquilsulfónico C₁₋₆ apropiado, por ejemplo anhídrido metanosulfónico, por lo general a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

- 25 Un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- se puede convertir en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. De forma análoga, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- se puede convertir en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

- 30 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un átomo de nitrógeno aromático se puede convertir en el correspondiente derivado de *N*-óxido por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

- 35 Un derivado de bromofenilo de fórmula (I) se puede convertir en el correspondiente derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxooxazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido por tratamiento con pirrolidin-2-ona o oxazolidin-2-ona, o un análogo sustituido del mismo de forma apropiada. La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura elevada en presencia de yoduro de cobre(I), *trans-N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

- 40 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el ácido aril o heteroaril borónico sustituido de forma apropiada o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa por lo general en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o fosfato de potasio.

- 45 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa un resto arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno opcionalmente sustituido a través de un procedimiento en dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro; y (ii) reacción del compuesto obtenido de ese modo con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halo o tosilo funcionalizado de forma apropiada. La etapa (i) se efectúa de forma conveniente en presencia de un catalizador de metal de transición tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La etapa (ii) se efectúa de forma conveniente en presencia de un catalizador de metal de transición tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio.

- 60 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el derivado de imidazol sustituido de forma apropiada, por lo general en presencia de acetato de cobre(II) y una base orgánica tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA).

- 65 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa 2-(metoxicarbonil)-etilo a través de un procedimiento en dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alqueno

obtenido de ese modo, por lo general por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbono, en una atmósfera de gas hidrógeno. La etapa (i) se efectúa por lo general en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio(II) o bis(dibencilidenacetona)paladio (0), y un reactivo tal como tri(*orto*-tolil)fosfina.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxipiridin-3-ilo se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo por tratamiento con clorhidrato de piridina; o por calentamiento con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Mediante la utilización de una metodología similar, un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹ representa 2-oxopiperidin-5-ilo por hidrogenación catalítica, por lo general por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como óxido de platino(IV).

Más generalmente, un compuesto de fórmula (I) que contiene un doble enlace carbono-carbono se puede convertir en el correspondiente compuesto que contiene un enlace sencillo carbono-carbono por hidrogenación catalítica, por lo general por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbono.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆ tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, se puede convertir en el correspondiente compuesto que contiene un resto carboxi (-CO₂H) por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Como alternativa, la transformación se puede efectuar por tratamiento con una base, por lo general una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de litio; o una base orgánica tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-(*terc*-butoxicarbonilo) se puede convertir en el correspondiente compuesto que contiene un resto N-H por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto apropiado de fórmula R¹-H [por ejemplo 1-(piridin-3-il)piperazina]. La reacción se efectúa de forma conveniente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando de aminación tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) y una base, por ejemplo una base inorgánica tal como *terc*-butóxido de sodio.

Un compuesto de fórmula (IIB) en la que R²¹ representa etenilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) en la que R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con vinil trifluoroborato de potasio. La reacción se efectúa por lo general en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (IIB) en la que R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) en la que R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con el compuesto apropiado de fórmula R²¹-H [por ejemplo 2-metoxietilamina, pirrolidin-3-ol, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dioxido de tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano o un azaespiroalcano sustituido de forma apropiada], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o 1-metil-2-pirrolidinona.

Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos que se han descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado se puede separar de los mismos en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes apropiado.

Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IIB) este se puede producir a partir de la mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para la resolución de enantiómeros. De ese modo, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IIB), por

ejemplo un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. A continuación, los diastereómeros se pueden separar mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y se puede recuperar el enantiómero deseado, por ejemplo por tratamiento con un ácido en el caso en el que el diastereómero sea una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (IIB) se puede separar usando HPLC quiral.

- 5 Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular mediante el uso de un compuesto intermedio quiral apropiado en uno de los procesos que se han descrito anteriormente. Como alternativa, se puede obtener un enantiómero particular llevando a cabo una biotransformación enzimática específica de enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y a continuación purificando solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro de la antípoda de éster sin reaccionar. También se pueden usar cromatografía, 10 recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con compuestos intermedios o productos finales cuando se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

- 20 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la activación de NF- κ B inducida por TNF α en el siguiente ensayo.

25 Inhibición de la activación de NF- κ B inducida por TNF α

La estimulación de células HEK-293 por TNF α conduce a la activación de la ruta de NF- κ B. La línea celular de indicador usada para determinar la actividad de TNF α se adquirió en InvivoGen. CD40L HEK-Blue™ es un transfectante estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina secretada) bajo el control del promotor mínimo IFN β condensado a cinco sitios de unión de NF- κ B. La secreción de SEAP por parte de estas células está estimulada de 30 una forma dependiente de dosis por TNF α (0,5 ng/ml). Los compuestos se diluyeron a partir de soluciones de trabajo 10 mM en DMSO (concentración final de ensayo de un 0,3 %) para generar una curva de dilución seriada 3 veces de 10 puntos (30.000 nM a 2 nM de concentración final). Se mezclaron con células y un ligando estimulante en una placa de microvaloración de 384 pocillos y se incubaron durante 18 h. La actividad de SEAP se determinó en el sobrenadante usando el sustrato colorimétrico QUANTI-Blue™ (InvivoGen). Los porcentajes de inhibición para las 35 diluciones de los compuestos se calcularon entre un control de DMSO y la inhibición máxima (por exceso del compuesto de control) y se calculó el valor de CI_{50} usando XLfit™ (modo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

40 Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo anterior, se descubrió que todos los compuestos de los Ejemplos acompañantes exhibían valores de CI_{50} de 50 μ M o mejores.

Ejemplos

45 Cualquiera de los Ejemplos que no entra dentro de las reivindicaciones se describe únicamente con fines de referencia.

Abreviaturas

DMF:	N,N-dimetilformamida	MeOH: metanol
DMSO:	dimetilsulfóxido	TFA: ácido trifluoroacético
THF:	tetrahidrofurano	DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
MeCN:	acetonitrilo	EtOH: etanol
SiO ₂ :	silíce	h: hora
t.a.:	temperatura ambiente	TR: tiempo de retención
br:	ancho	M: masa
FCC:	cromatografía en columna ultrarrápida	
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento	
LCMS:	Cromatografía líquida Espectrometría de masas	
ES+:	Ionización positiva por electropulverización	
Pd(PPh ₃) ₄ :	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)	

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)
 éster de Hantzsch: 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietilo

Nomenclatura

Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) versión 11.01, y/o Accelrys Draw 4.0.

Condiciones analíticas

Todos los espectros de RMN se obtuvieron a 250 MHz o a 500 MHz.

HPLC analítica

Método A

Columna: Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x 100 mm, 3 µm)
 Caudal: 0,6 ml/minuto
 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico/agua
 Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 µl
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0,00-5,00 minutos, gradiente constante de un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B hasta un 100 % de disolvente B; 5,00-5,40 minutos, un 100 % de disolvente B; 5,40-5,42 minutos, gradiente constante de un 100 % de disolvente B hasta un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B; 5,42-7,00 minutos, un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B.

Método B

Columna: Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x 50 mm, 3 µm)
 Caudal: 1,0 ml/minuto
 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico/agua
 Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 µl
 Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0,00-2,50 minutos, gradiente constante de un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B hasta un 100 % de disolvente B; 2,50-2,70 minutos, un 100 % de disolvente B; 2,71-3,00 minutos, un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B.

Método C

Columna: Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x 30 mm, 3 µm)
 Caudal: 1,0 ml/minuto
 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico/agua
 Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 µl
 Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0,00-1,50 minutos, gradiente constante de un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B hasta un 100 % de disolvente B; 1,50-1,60 minutos, un 100 % de disolvente B; 1,60-1,61 minutos, gradiente constante de un 100 % de disolvente B hasta un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B; 1,61-2,00 minutos, un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B.

Detección de MS usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

Detección UV usando un conjunto de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

Método D (uPLC)

Columna:	Phenomenex, Kinetex-XB C18 (columna de 2,1 mm x 100 mm, 1,7 µm)
Caudal:	0,6 ml/minuto
Disolvente A:	0,1 % de ácido fórmico/agua
Disolvente B:	0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
Temperatura de la columna:	40 °C
Longitud de onda de detección UV:	215 nm

- 5 Eluyente: 0,00-5,30 minutos, gradiente constante de un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B hasta un 100 % de disolvente B; 5,30-5,80 minutos, un 100 % de disolvente B; 5,80-5,82 minutos, gradiente constante de un 100 % de disolvente B hasta un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B.

Detección de MS usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

- 10 Detección UV usando un conjunto de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

Método E (alto valor de pH)

Columna:	Phenomenex, Gemini C18 (columna de 2,0 mm x 100 mm, 3 µm)
Caudal:	0,5 ml/minuto
Disolvente A:	hidrogenocarbonato de amonio 2 mM en agua
Disolvente B:	acetonitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
Temperatura de la columna:	50 °C
Longitud de onda de detección UV:	215 nm

- 15 Eluyente: 0,00-5,50 minutos, gradiente constante de un 95 % de disolvente A + un 5 % de disolvente B hasta un 100 % de disolvente B; 5,50-5,90 minutos, un 100 % de disolvente B.

Detección de MS usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

Detección UV usando un conjunto de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

- 20 **HPLC preparativa**

Método Preparativo A

Caudal:	40 ml/minuto
Fase móvil A:	agua con un 0,1 % de ácido fórmico
Fase móvil B:	acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico
Columna:	Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm
Tamaño de partícula:	10 µm
Tiempo de procesamiento:	25,5 minutos
Método de entrada:	LC7_40 ml7030_tubes.w60

Gradiente del método:	Tiempo (min)	% A	% B
	0,00	75	25
	2,00	75	25
	2,50	70	30

ES 2 711 131 T3

Gradiente del método:	Tiempo (min)	% A	% B
	18,50	0	100
	21,50	0	100
	22,50	99	1
	23,00	99	1

Flujo ACD: 2 ml/minuto (acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico) durante todo el proceso.
Longitud de onda: 215 nm

- 5 primaria (recogida): Manipulador de líquidos Gilson 215 con válvula 819, bomba Gilson 307 (en la Columna de dilución), Detector Waters 2487 (célula preparativa), Waters FC II (recogida de desechos), desgasificador Knauer, bomba/controlador Waters 600 (cabezales de bomba n.º 3).
Equipo:
Software: Masslynx v4.0 sp4

Método Preparativo B

Caudal: 40 ml/minuto
Fase móvil A: agua con un 0,1 % de ácido fórmico
Fase móvil B: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico
Columna: Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm
Tamaño de partícula: 10 µm
Tiempo de procesamiento: 25,5 minutos
Método de entrada: LC7_40 ml9010_tubes.w60

10

Gradiente del método:	Tiempo (min)	% A	% B
	0,00	95	5
	2,00	95	5
	2,50	90	10
	18,50	0	100
	21,50	0	100
	22,50	95	5
	23,00	95	5

Flujo ACD: 2 ml/minuto (acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico) durante todo el proceso.
Longitud de onda: 215 nm

- 15 primaria (recogida): Manipulador de líquidos Gilson 215 con válvula 819, bomba Gilson 307 (en la Columna de dilución), Detector Waters 2487 (célula preparativa), Waters FC II (recogida de desechos), desgasificador Knauer, bomba/controlador Waters 600 (cabezales de bomba n.º 3).
Equipo:
Software: Masslynx v4.0 sp4

Método Preparativo C

Caudal: 20 ml/minuto
Fase móvil A: agua
Fase móvil B: acetonitrilo
Columna: Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm
Tamaño de partícula: 5 µm
Tiempo de procesamiento: 19 minutos

20

Gradiente del método:	Tiempo (min)	% A	% B
	0,00	95	5
	2,00	95	5
	2,50	90	10
	14,50	0	100
	16,50	0	100
	17,00	95	5
	19,00	95	5

Longitud de onda primaria (recogida): 215 nm

Longitud de onda secundaria: 254 nm

5 Equipo: Manipulador de líquidos Gilson 215, Bombas Gilson 321, Detector UV/Vis Gilson 151.

Software: Gilson Unipoint V5.11

Método Preparativo D (alto valor de pH)

Caudal: 40 ml/minuto

Fase móvil A: acetonitrilo + un 0,2 % de hidróxido de amonio

Fase móvil B: acetonitrilo + un 0,2 % de hidróxido de amonio

Columna: Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm

Tamaño de partícula: 5 µm

Tiempo de procesamiento: 15,5 minutos

Gradiente del método (isocrático):	Tiempo (min)	% A	% B
	0,00	95	5
	2,00	85	15
	12,00	70	30
	12,50	5	95
	15,00	5	95
	15,50	95	5

10

Longitud de onda primaria (recogida): 215 nm

Longitud de onda secundaria: 254 nm

Compuesto intermedio 1

1-[2-(Difluorometoxi)etanil]etan-1-ona

15

Se suspendió hidróxido de potasio (105 g, 1872 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (200 ml) y agua (200 ml) y se enfrió a aproximadamente -20 °C. Se añadió gota a gota 1-(2-hidroxifenil)etanona (11,28 ml, 93,7 mmol), seguido de [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (33,27 ml, 187,3 mmol) durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el *compuesto del título* (16,0 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. Método B de HPLC-MS: MH+ m/z 187, TR 1,77 minutos.

20

Compuesto intermedio 2

2-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etan-1-ona

Una solución de bromo (1,25 ml, 24,44 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se añadió gota a gota durante

60 minutos a una solución en agitación del *Compuesto intermedio 1* (4,6 g, 24,4 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) en la oscuridad. Cuando se completó la adición la reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo a continuación con DCM (50 ml). A las fases orgánicas combinadas se añadió solución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml), y se añadió una cantidad adicional de carbonato de sodio sólido en porciones con agitación vigorosa hasta que la mezcla se neutralizó. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (6,48 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,83 (m, 1H), 7,58 (td, J 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,64 (t, J 72,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H). Método C de HPLC-MS: MH^+ m/z 265/267, TR 1,32 minutos.

Compuesto intermedio 3

(E)-N'-(5-Bromopirazin-2-il)-N,N-dimetiletanimidamida

Se suspendió 2-amino-5-bromopirazina (10 g, 57,5 mmol) en tolueno (250 ml). Se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanimina (12,6 ml, 86,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (60 ml). El material resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml), agua (3 x 40 ml) y solución salina saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con heptano:EtOAc de 1:0 a 2:8, proporcionó el *compuesto del título* (11,61 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,29 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,06 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 243/245, que eluye en el frente de disolvente.

Compuesto intermedio 4

6-Bromo-3-([2-(difluorometoxi)fenil]carbonil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

Se recogieron el *Compuesto intermedio 3* (17,9 g, 70,1 mmol) y el *Compuesto intermedio 2* (11,5 g, 41,2 mmol) en DMF anhidra (100 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 60 minutos, y a continuación se agitaron a 60-70 °C durante un total de 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de que se repartiera entre acetato de etilo (350 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó a continuación con ácido cítrico acuoso al 5 % p/v (4 x 60 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y solución salina saturada (40 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo. Este material se aclaró con EtOAc al 5 % en heptano (40 ml), a continuación heptano (3 x 20 ml), y a continuación se secó al vacío para proporcionar un sólido de color pardo claro. Este material se trituró dos veces con acetato de etilo/heptano para proporcionar el *compuesto del título* (15,75 g, 53 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,74 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,99 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J 8,3, 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (d, J 8,2 Hz, 1H), 6,50 (t, J 73,1 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 382/384, TR 1,33 minutos.

Compuesto intermedio 5

(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]metanol

Se disolvió el *Compuesto intermedio 4* (2,64 g, 6,9 mmol) en THF/MeOH 2:1 (15 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió borohidruro de sodio (261 mg, 6,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml), y a continuación se filtró. El precipitado de color pardo resultante se lavó con agua (2 x 5 ml), y a continuación MeOH frío (3 x 3 ml). El material resultante se secó a alto vacío para proporcionar el *compuesto del título* (2,65 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,79 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J 16,4, 8,2, 6,7 Hz, 2H), 7,11 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,45 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 384/386, TR 1,15 minutos.

Compuesto intermedio 6

6-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

Se suspendió el *Compuesto intermedio 5* (4,1 g, 10,7 mmol) en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de tionilo (1,08 ml, 13,9 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color pardo, que a continuación se disolvió en DMF anhidra (30 ml). Se añadió DIPEA (5,8 ml, 33,1 mmol), seguido de hidrato de (2,2'-bipiridina)diclororutenio(II) (200 mg, 0,267 mmol) y éster de Hantzsch (2,97 g, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo a través de nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. La reacción se cerró herméticamente a continuación, se puso a aproximadamente 8-10 cm de una lámpara fluorescente de 11 W, y se agitó durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se

repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El material obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de heptano: acetato de etilo de 1:0 a 9:1 a 7:3 a 4:6, para proporcionar el *compuesto del título* (2,4 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Se obtuvo producto adicional por combinación de las fracciones mixtas, y concentración al vacío. La mezcla obtenida se suspendió en acetato de etilo (5 ml) a continuación se sometió a ultrasonidos. Se formó un precipitado fino. Las aguas madre se separaron y el precipitado se lavó con acetato de etilo (2 x 2 ml). El precipitado se secó a continuación al vacío para proporcionar un sólido de color pardo claro (485 mg). Rendimiento combinado = 2,9 g (74 %). δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,89 (d, J 7,2 Hz, 1H), 6,62 (t, J 7,3 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,54 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 368/370, TR 1,31 minutos.

Compuesto intermedio 7

2-Bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona

Se disolvió 2,5-dicloroacetofenona (20,9 g, 0,11 mol) en dietil éter (300 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente bromo (5,66 ml, 0,11 mol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (250 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para producir el *compuesto del título* (20,0 g, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (d_6 -DMSO) 7,94 (dd, J 2,2, 0,3 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 4,88 (s, 2H).

Compuesto intermedio 8

(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)(2,5-diclorofenil)metanona

Se disolvió el *Compuesto intermedio 3* (5,02 g, 20,65 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió el *Compuesto intermedio 7* (7,17 g, 26,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml) y se repartió con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml). La fase orgánica se extrajo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol, para producir el *compuesto del título* (1,0 g, 12 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ES^+) 386,0 ($M + H$)⁺.

Compuesto intermedio 9

5-[3-(2,5-Diclorobenzil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-1H-piridin-2-ona

Se disolvió el *Compuesto intermedio 8* (1,00 g, 2,68 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml), y se añadió a un vial de microondas. Se añadieron [1,1'-bis(di-*tert*-butil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (84 mg, 0,13 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (592 mg, 2,68 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1 ml). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se repartió con DCM (10 ml). La fase orgánica se extrajo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0-100 % de EtOAc/hexano), para producir el *compuesto del título* (125 mg, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (d_6 -DMSO) 11,98 (s, 1H), 9,67 (d, J 1,4 Hz, 1H), 9,31 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J 2,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J 9,6, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 6,52 (d, J 9,6 Hz, 1H) 2,00 (s, 3H). LCMS (ES^+) 400,0 ($M + H$)⁺.

Compuesto intermedio 10

5-{3-[(2,5-Diclorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-piridin-2-ona

Se disolvió el *Compuesto intermedio 9* (120 mg, 0,30 mmol) en etanol (2 ml) y se añadió borohidruro de sodio (11 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y a continuación se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con dietil éter y se secó con succión, para producir el *compuesto del título* (144 mg, 95 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (d_6 -DMSO) 12,15 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,23 (d, J 9,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (d, J 9,3 Hz, 1H) 1,88 (s, 3H). LCMS (ES^+) 401,0 ($M + H$)⁺.

Compuesto intermedio 11

5-(6-Metoxipiridin-3-il)pirazin-2-amina

Se disolvieron 2-amino-5-bromopirazina (5,00 g, 28,7 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) (0,48 g, 0,58 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (5,27 g, 34,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (16 ml, 32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h, a continuación se enfrió a temperatura

ambiente y se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se trituró con acetonitrilo (50 ml), para producir el *compuesto del título* (3,52 g, 61 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,69 (d, J 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J 1,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J 8,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LCMS (ES^+) 203,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Compuesto intermedio 12

N' -[5-(6-Metoxipiridin-3-il)]pirazin-2-il]- N,N -dimetilacetamidina

Se suspendió el *Compuesto intermedio 11* (1,0 g, 4,9 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió dimetil acetal de N,N -dimetilacetamida (3,7 g, 4,1 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y a continuación el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se repartió con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml). La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0-100 % de EtOAc/hexano), para producir el *compuesto del título* (0,91 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,82 (m, 2H), 8,31 (dd, J 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,92 (d, J 8,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,08 (s, 6H), 2,07 (s, 3H). LCMS (ES^+) 272,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Compuesto intermedio 13

[2-(Difluorometoxi)fenil][6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanona

Se disolvieron el *Compuesto intermedio 12* (0,91 g, 3,38 mmol) y el *Compuesto intermedio 2* (0,895 g, 3,38 mmol) en etanol (5 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0-100 % de EtOAc/hexano), para producir el *compuesto del título* (0,18 g, 13 %) en forma de un aceite de color naranja. δ_{H} (CDCl_3) 9,92 (d, J 1,4 Hz, 1H), 9,26 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,92 (d, J 8,7 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). LCMS (ES^+) 411,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Compuesto intermedio 14

4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron el *Compuesto intermedio 6* (100 mg, 0,27 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (88 mg, 0,225 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (475 μl). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, y a continuación se añadió bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (11,1 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 8,5 h en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase acuosa se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con heptanos: acetato de etilo de 1:0 a 1:1, para producir el *compuesto del título* (81 mg, 50 %). δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 9,07 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,95 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (t, J 29 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 552, TR 5,01 minutos.

Compuesto intermedio 15

Ácido [2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1,0 g, 6,32 mmol) y piperazin-2-ona (1,6 g, 16,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 45 minutos. El líquido sobrenadante se decantó de la suspensión y el residuo se trituró con metanol y dietil éter. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (706 mg, 30 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. LCMS: MH^+ 223.

Compuesto intermedio 16

Ácido [2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (200 mg, 1,26 mmol) y 1,4-diazepan-5-ona (288 mg, 2,53 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 45 minutos. La suspensión resultante se concentró al vacío y se trituró con MeOH para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un precipitado de color crema, que se usó sin purificación adicional. LCMS: MH^+ 237.

Compuesto intermedio 174-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Se disolvieron 4-[(trifluorometano)sulfonilo]xí-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,51 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (460 mg, 1,81 mmol), 1,1'-bis(difenil-fosfanil)ferroceno (25 mg, 0,05 mmol) y acetato de potasio (444 mg, 4,53 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se desgasificaron durante 5 minutos. Se añadió complejo bis[3-(difenil-fosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (37 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se
10 filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (eluyendo con EtOAc en heptanos) para proporcionar el *compuesto del título* (332 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 6,46 (s, 1H), 3,95 (c, *J* 2,8 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* 5,6 Hz, 2H), 2,22 (dc, *J* 5,5, 2,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (s, 12H).

Compuesto intermedio 182-Cloro-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridina

- Se combinaron el *Compuesto intermedio 6* (200 mg, 0,54 mmol), ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (90 mg, 0,57 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,95 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (22 mg, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 8,5 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se diluyó con agua (~15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (92,6 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se usó sin purificación adicional. Método C de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 401, TR 1,30 minutos.

Compuesto intermedio 193-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo

- Se disolvieron 3-[(trifluorometano)sulfonilo]xí-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,28 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (85 mg, 0,36 mmol), 1,1'-bis(difenil-fosfanil)ferroceno (5 mg, 0,01 mmol) y acetato de potasio (82 mg, 0,84 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y se desgasificaron durante 5 minutos. Se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (7 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante un total de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre Celite. El sólido se lavó con EtOAc (2 x 10 ml) y el filtrado combinado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-50 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (86,8 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 6,76 (s, 1H), 4,33 (d, *J* 29,8 Hz, 2H), 2,79 (d, *J* 17,5 Hz, 1H), 2,12 (dd, *J* 13,3, 7,3 Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (d, *J* 7,1 Hz, 9H), 1,26 (d, *J* 6,3 Hz, 12H).

Compuesto intermedio 202-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}acetato de metilo

- Se disolvió la sal de clorhidrato del *Ejemplo 4* (200 mg, 0,41 mmol) en DMF (4 ml) y se añadió carbonato de cesio (401 mg, 1,23 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos, a continuación se añadió bromoacetato de metilo (35 μ l, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con DCM para producir el *compuesto del título* (118 mg, 55 %). δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,92 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 6,93 (t, *J* 73,9 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,97-3,91 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,71-2,65 (m, 4H), 2,47 (s, 3H).

Compuesto intermedio 214-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Se añadieron 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (101 mg, 0,26 mmol) y el *Compuesto intermedio 5* (100 mg, 0,26 mmol) a 1,4-dioxano desgasificado (1,5 ml) en un tubo de cierre hermético. Se añadió solución acuosa 1 M de carbonato de sodio desgasificada (0,781 ml, 0,781 mmol), seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9 mg, 0,013 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y la fase

orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (6 ml) seguido de solución salina saturada (6 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-2,5 % de (NH₃ 7 M en MeOH) en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (117 mg, 77 %) en forma de un vidrio de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,80 (m, 1H), 8,39 (d, *J* 2,3 Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,63 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,53 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Compuesto intermedio 22

10 Ácido 1-[5-(dihidroxiboranil)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico

Se disolvió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1 g, 6,32 mmol) en EtOH (15 ml) y se añadió ácido piperidina-4-carboxílico (816 mg, 6,32 mmol), seguido de trietilamina (881 μ l, 6,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante un total de 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se añadieron 10 ml de agua. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se filtró, y el sólido se lavó con una cantidad mínima de agua. Solo se aisló una cantidad traza de precipitado de modo que está se recombinó con el filtrado y se concentró hasta sequedad para proporcionar el *compuesto del título*. El producto en bruto se usó sin purificación. Método C de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 252, TR 0,70 minutos.

20 Compuesto intermedio 23

Ácido {2-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(etoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]pirimidin-5-il}-borónico

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (250 mg, 1,58 mmol), clorhidrato de (1*R*,5*S*,6*r*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (303 mg, 1,58 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) en etanol (8 ml) y se agitaron a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. Se añadió agua (30 ml), y el sólido se filtró y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (253 mg, 58 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. Método B de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 278, TR 1,35 minutos.

30 Compuesto intermedio 24

Ácido {2-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}-borónico

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (2 g, 12,63 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (1,94 ml, 12,63 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se calentaron a 60 °C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad, para proporcionar el *compuesto del título* (1,79 g, 51 %) en forma de una goma de color amarillo. Método C de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 280, TR 0,94 minutos.

40 Compuesto intermedio 25

(1*R*,5*S*,6*r*)-3-[5-(3-{2-(Difluorometoxi)fenil}metil)-2-metilimidazo[1,2-*a*]-pirazin-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se agitaron el *Compuesto intermedio 6* (120 mg, 0,32 mmol), el *Compuesto intermedio 23* (117 mg, 0,42 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,51 ml) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó exhaustivamente antes de la adición de complejo bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaldio diclorometano (13 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se añadió EtOAc (10 ml). La solución se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-7 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (122 mg, 72 %) en forma de un aceite de color naranja pálido. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,04 (s, 1H), 8,74 (d, *J* 5,7 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,63 (t, *J* 73,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,14 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 4,03 (d, *J* 11,5 Hz, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,26 (t, *J* 7,3 Hz, 3H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 520, TR 3,32 minutos.

Compuesto intermedio 26

60 Ácido {2-[4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il]pirimidin-5-il}-borónico

Se agitaron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (321 mg, 2,03 mmol) y 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (347 mg, 2,03 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. El tubo se cerró herméticamente y se calentó con irradiación de microondas durante 30 minutos a 65 °C. Se añadió una cantidad adicional de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (36 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas durante 30 minutos a 65 °C. La mezcla se concentró para proporcionar el *compuesto del título*, que

se usó sin purificación adicional. Método C de HPLC-MS: MH+ m/z 294, TR 1,09 minutos.

Compuesto intermedio 27

5 Ácido {2-[4-hidroxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,25 g, 1,579 mmol) y 4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo (0,528 g, 3,315 mmol) en DMSO (5 ml) y se calentaron a 70 °C con irradiación de microondas durante 50 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (45 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 6 ml), agua (6 ml) y solución salina saturada (10 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (230 mg, 48 %) en forma de una goma de color pardo. Método C de HPLC-MS: MH+ m/z 282, TR 0,70 minutos.

Compuesto intermedio 28

15 1-[6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etanol

Se disolvió el *Compuesto intermedio 4* (924 mg, 2,42 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de metil-magnesio en THF/tolueno (3,11 ml de una solución 1,4 M) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una cantidad adicional de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1,55 ml de una solución 1,4 M) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) a 0 °C, y se extrajo en EtOAc (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con DCM (5 ml) para proporcionar un sólido de color blanquecino. El filtrado se purificó por FCC, eluyendo con un 20-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (360 mg, 37 %) en forma de una goma de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,17-8,11 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,71-6,37 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). Método C de HPLC-MS: MH+ m/z 398/400, TR 1,19 minutos.

Compuesto intermedio 29

35 1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxil)fenil]-1-hidroxietil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxilato de etilo

Se suspendieron el *Compuesto intermedio 28* (180 mg, 0,45 mmol), el *Compuesto intermedio 24* (189,24 mg, 0,68 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,9 ml) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, a continuación se añadió complejo bis[3-(difenil-fosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (18 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a t.a., se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (85 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,94 (d, J 1,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,27 (d, J 1,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,25 (m, 2H), 7,15-6,70 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,55 (d, J 13,4 Hz, 2H), 4,08 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,26-2,98 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (d, J 10,2 Hz, 2H), 1,50 (c, J 11,1 Hz, 2H), 1,19 (t, J 7,1 Hz, 3H). Método B de HPLC-MS: MH+ m/z 553, TR 1,95 minutos.

Compuesto intermedio 30

50 1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etenil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxilato de etilo

Se disolvieron el *Compuesto intermedio 29* (80 mg, 0,14 mmol) y monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (6 mg, 0,03 mmol) en tolueno (3 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h, y a continuación a 120 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,03 (d, J 14,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,18 (t, J 73,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,69 (dt, J 13,5, 3,5 Hz, 2H), 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,58 (tt, J 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,99 (dd, J 13,5, 3,3 Hz, 2H), 1,71 (cd, J 11,4, 4,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J 7,1 Hz, 3H). Método B de HPLC-MS: MH+ m/z 535, TR 2,35 minutos.

Compuesto intermedio 31

60 1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxilato de etilo

Se disolvió el *Compuesto intermedio 30* (25 mg, 0,05 mmol) en etanol (50 ml), y a continuación se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 5 mg). La suspensión se desgasificó usando vacío/nitrógeno y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 14 h. La mezcla de reacción se desgasificó a continuación usando

vacío/nitrógeno y se filtró a través de Celite, lavando con MeOH (15 ml). El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo pálido. LCMS mostró que la conversión no había llegado a la finalización, y el producto en bruto se usó sin purificación. Método B de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 537, TR 2,25 minutos.

5

Compuesto intermedio 32

6-Bromo-3-([2-(difluorometoxi)fenil](metoxi)metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

- 10 Se agitó el *Compuesto intermedio 5* (1,44 g, 3,75 mmol) en DCM anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió lentamente bromuro de tionilo (0,38 ml, 4,87 mmol), a continuación la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a continuación con un baño de hielo y se añadió lentamente MeOH anhidro (15,43 ml, 0,38 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se redujo hasta sequedad al vacío y el matraz se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió DCM anhidro (50 ml), la
- 15 mezcla se enfrió y se añadió bromuro de tionilo (0,1 ml, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h antes de inactivarse con MeOH y concentrarse al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,06 g, 71 %). Método C de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 398/400, TR 1,35 minutos.

Compuesto intermedio 33

20

Ácido (2-{7-oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-il}pirimidin-5-il)borónico cloruro de trietil-azanio

- Se mezclaron conjuntamente ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1,13 g, 7,14 mmol) y (1*S*,5*R*)-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-7-ona (1,00 g, 7,13 mmol) en etanol (15 ml) y se añadió trietilamina (1,00 ml, 7,10 mmol). La
- 25 mezcla se calentó a 80 °C durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (2,70 g, pureza por UV de un 94,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en las reacciones de acoplamiento posteriores sin purificación adicional. ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 10,54-9,53 (s a, 2H), 8,08 (s, 2H), 4,88-4,74 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,03 (c, *J* 7,3 Hz, 6H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 4H), 1,19 (t, *J* 7,3 Hz, 9H).

30

Compuesto intermedio 34

4-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

35

- Se combinaron el *Compuesto intermedio 6* (100 mg, 0,27 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (159 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y la mezcla se desgasificó antes de la adición de solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,473 ml) y complejo bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La mezcla se
- 40 calentó a 90 °C durante 4 h en un tubo de cierre hermético, y a continuación se dejó reposar a t.a. durante 4 días. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h, y a continuación a 100 °C durante un total de 8 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se diluyó con agua (~15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un 0-100 % de EtOAc en heptanos. El residuo
- 45 se purificó a continuación dos veces por FCC, eluyendo con mezclas de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (35 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. Método B de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 551, TR 2,10 minutos.

Compuesto intermedio 35

50

Clorhidrato de 4-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-piperidina

- Se suspendió el *Ejemplo 9* (700 mg, 1,48 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,7 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título*
- 55 (595 mg, 98 %) en forma de un sólido pegajoso de color beige. Método B de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 373, TR 1,21 minutos.

Compuesto intermedio 36

3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

60

- Se disolvieron el *Compuesto intermedio 6* (600 mg, 1,63 mmol) y ácido (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)borónico (375 mg, 2,42 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (2,5 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, a continuación se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (100 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), a continuación se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fase
- 65

orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El sólido de color pardo oscuro resultante se purificó por FCC, eluyendo con un 70-100 % de EtOAc en heptanos seguido de un 0-10 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (422 mg, 65 %) en forma de un sólido de color rosa claro. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,95 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 399, TR 3,29 minutos.

Compuesto intermedio 37

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluoropiridina

Una mezcla del *Compuesto intermedio* 6 (50 mg, 0,14 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (29 mg, 0,2 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,10 ml) en acetonitrilo (1,0 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo bis[3-(difenil-fosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (3 mg, 2,5 mol%), y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (3 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un 20-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (41 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,97 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,53-8,44 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,07-6,69 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). Método B de HPLC-MS: MH^+ m/z 385, TR 1,94 minutos.

Compuesto intermedio 38

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il]piperidina-4-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Compuesto intermedio* 37 (38 mg, 0,1 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (30,5 μ l, 0,2 mmol) en piridina (0,5 ml) se calentó a 180 °C con irradiación de microondas durante un total de 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con un 50-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (38 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,90 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J 2,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, J 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,19 (td, J 8,0, 6,2 Hz, 3H), 7,11-6,67 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,28 (dt, J 13,4, 3,6 Hz, 2H), 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,64 (tt, J 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,72 (cd, J 11,3, 4,0 Hz, 2H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H). Método B de HPLC-MS: MH^+ m/z 522, TR 1,87 minutos.

Compuesto intermedio 39

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il]-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Compuesto intermedio* 37 (200 mg, 0,52 mmol) y clorhidrato de 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (216 mg, 1,04 mmol) en piridina (0,5 ml) se calentó a 180 °C con irradiación de microondas durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con un 20-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (131 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,88 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J 8,6, 6,8, 2,3 Hz, 1H), 7,26-7,11 (m, 3H), 7,08-6,71 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (c, J 7,1 Hz, 2H), 4,01 (dt, J 13,7, 4,2 Hz, 2H), 3,18 (ddd, J 13,6, 10,7, 2,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,17 (d, J 13,6 Hz, 2H), 1,51 (ddd, J 14,1, 10,7, 4,0 Hz, 2H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H). Método B de HPLC-MS: MH^+ m/z 536, TR 1,96 minutos.

Compuesto intermedio 40

(2,5-Diclorofenil)[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-metanona

Al *Compuesto intermedio* 8 (1 g, 2,68 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (556 mg, 2,68 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)]ferrocenopaladio(II) (84 mg, 0,13 mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1 ml) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y DCM, y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:DCM, de 0 a un 100 %) para proporcionar el *compuesto del título* (254 mg, 25 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 9,63 (d, J 1,5 Hz, 1H), 9,29 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, J 0,5 Hz, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,73 (d, J 1,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). HPLC-MS: MH^+ m/z 386,0, TR 2,22 minutos.

Compuesto intermedio 41

(2,5-Diclorofenil)[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-metanol

Al *Compuesto intermedio 40* (254 mg, 0,66 mmol) en etanol (5 ml) y DCM (2 ml) se añadió borohidruro de sodio (25 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 minutos. Se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y DCM a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó haciéndola pasar a través de un separador de fases, y a continuación se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (183 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. El material se pudo purificar además por HPLC preparativa. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,93 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48 (d, J 1,3 Hz, 2H), 6,61 (d, J 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). HPLC-MS: MH⁺ m/z 388,6, TR 1,99 minutos.

10 **Compuesto intermedio 42**

Clorhidrato 3-azabicyclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de etilo

Una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2,07 ml, 8 mmol) se añadió a una solución de 3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3,6-dicarboxilato de 3-(*terc*-butilo) y 6-etilo (1 g, 4 mmol) en etanol (10 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. Se añadieron alícuotas adicionales de etanol (10 ml) y solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4,14 ml, 16 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó al vacío. Se prepara un segundo lote de reacción, para lo cual se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (10,4 ml, 4 mmol) a una solución de 3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3,6-dicarboxilato de 3-(*terc*-butilo) y 6-etilo (1 g, 4 mmol) en etanol (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C, y a continuación se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., y a continuación se concentró al vacío en combinación con el primer lote, para proporcionar el *compuesto del título* (3,1 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 9,07 (d, J 37,9 Hz, 2H), 4,05 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,08 (d, J 13,1 Hz, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,61 (dt, J 13,7, 6,5 Hz, 1H), 2,00-1,81 (m, 1H), 1,71 (c, J 7,0 Hz, 1H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,18 (c, J 7,1, 6,4 Hz, 3H).

25 **Compuesto intermedio 43**

3-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de etilo

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (231 mg, 1,46 mmol) y el *Compuesto intermedio 42* (300 mg, 1,46 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió carbonato de potasio (302 mg, 2,19 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., y a continuación se añadieron el *Compuesto intermedio 6* (347 mg, 0,94 mmol), una solución 2 M de carbonato de potasio en agua (1,39 ml) y 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, y a continuación se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (39 mg, 0,048 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. El residuo de color pardo resultante se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 3 ml), y a continuación los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El aceite de color pardo en bruto resultante se purificó por FCC (SiO₂, heptano:EtOAc de 7,5:2,5 a 2:8) para proporcionar un sólido que se purificó adicionalmente por trituración en dietil éter, y a continuación se disolvió en una mezcla de DMSO y agua. El sólido que precipitó de la solución se filtró y se lavó con dietil éter, para proporcionar el *compuesto del título* (55 mg, 11 %). Método C de HPLC-MS: MH⁺ m/z 535, TR 1,46 minutos.

45 **Compuesto intermedio 44**

4-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Compuesto intermedio 6* (0,3 g, 0,815 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (0,38 g, 1,0 mmol) y una solución 2 M de carbonato de potasio en agua (1,22 ml, 2,0 mmol), en DMF (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml), se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos. Se añadió complejo Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (0,03 g, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en un tubo de presión durante 4 h. La mezcla se enfrió y se almacenó en un congelador durante 7 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), y a continuación se lavó con agua (3 x 10 ml). Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por FCC (heptano:EtOAc de 7,5:2,5 a 2,5:7,5) para proporcionar el *compuesto del título* (339 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,14 (d, J 6,9 Hz, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,01 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,66 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,20 (cd, J 7,1, 1,6 Hz, 2H), 2,92 (d, J 17,0 Hz, 1H), 2,72-2,51 (m, 7H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,31 (t, J 7,1 Hz, 3H). Método B de HPLC-MS: MH⁺ m/z 520, TR 2,27 minutos.

65 **Compuesto intermedio 45**

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1-carboxilato de etilo

Se disolvió el *Compuesto intermedio 44* (165 mg, 0,32 mmol) en etanol (5 ml), y a continuación se añadieron EtOAc (5 ml) y trietilamina (0,047 ml, 0,349 mmol). Se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 67,6 mg, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno (3 veces) y hidrógeno (3 veces), y a continuación se agitó sucesivamente en atmósfera de hidrógeno durante 6 h y 50 minutos, en atmósfera de nitrógeno durante 2 días, en atmósfera de hidrógeno durante 6 h, en atmósfera de nitrógeno durante una noche, y en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Kieselguhr y se lavó a través de EtOAc, y a continuación el filtrado se concentró. La goma de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-3 % de MeOH en DCM), para proporcionar el *compuesto del título* (158 mg, 98 %) en forma de una mezcla de isómeros *cis:trans* (65:35) en forma de una goma de color amarillo/naranja. Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 522, TR 3,78 y 3,73 minutos.

Compuesto intermedio 46

Clorhidrato de 4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se suspendió el *Ejemplo 8* (700 mg, 1,49 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,72 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (600 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Método B de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 371, TR 1,29 minutos.

Compuesto intermedio 47

Clorhidrato de 3-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

Se disolvió el *Ejemplo 13* (270 mg, 0,54 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml, 8,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (220 mg, 75 %) en forma de un polvo de color amarillo. Método B de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 397, TR 0,89 minutos.

Ejemplo 1

5-[3-(2,5-Diclorobencil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-1H-piridin-2-ona

Se disolvió el *Compuesto intermedio 10* (189 mg, 0,47 mmol) en ácido acético (2 ml). Se añadieron yodo (119 mg, 0,47 mmol) y ácido fosfínico (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa 2 M de NaOH (5 ml) y se repartió con DCM. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (6 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 11,83 (s, 1H), 8,96 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* 1,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* 9,6, 2,7 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 386,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 2

[2-(Difluorometoxi)fenil][6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

Se disolvieron el *Compuesto intermedio 13* (0,18 g, 0,44 mmol) y borohidruro de sodio (0,016 g, 0,44 mmol) en etanol (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución acuosa 2 M de NaOH (5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM, y el precipitado se retiró por filtración, lavando con DCM/MeOH, y se secó al vacío, para producir el *compuesto del título* (0,100 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 9,01 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* 5,7, 3,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* 5,9, 3,4 Hz, 2H), 7,13 (dd, *J* 5,7, 3,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,57 (d, *J* 4,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 413,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 3

5-[3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metoxi-piridina

Se disolvieron el *Compuesto intermedio 6* (100 mg, 0,272 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (62 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml), y se añadió una solución 2 M de carbonato de potasio en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, y a continuación se añadió bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (11 mg, 0,014 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (15 ml), y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en

bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc en heptanos (0-100 %), para producir el *compuesto del título* (44 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,04 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,60-8,43 (m, 1H), 8,12-7,92 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 1H), 6,77 (dd, J 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,58 (t, J 29,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). Método C de HPLC-MS: MH^+ m/z 397, TR 1,24 minutos.

Ejemplo 4

5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-(piperazin-1-il)pirimidina

Se disolvió el *Compuesto intermedio 14* (93 %, 81 mg, 136 μ mol) en DCM (0,2 ml). Se añadió TFA (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó a continuación con amoníaco 7 M en MeOH y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM:(amoníaco 7 M en MeOH) de 1:0 a 95:5, para proporcionar el *compuesto del título* (46 mg, 73 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,93 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,84 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,57 (t, J 29 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 452, TR 2,98 minutos.

Ejemplo 5

5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}piridin-2(1H)-ona

Se disolvió el *Ejemplo 3* (44 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió HCl 6 M en agua (0,18 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 70 °C durante 9 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se neutralizó con solución acuosa 1 M de NaOH. Se añadió agua (10 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un 0-10 % de MeOH en DCM, para proporcionar un sólido de color blanquecino. Este material se suspendió en una cantidad mínima de DCM y se filtró para producir el *compuesto del título* (15 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 383, TR 3,37 minutos.

Ejemplo 6

4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

Una solución del *Compuesto intermedio 6* (256 mg, 0,69 mmol) y el *Compuesto intermedio 15* (386 mg, 1,04 mmol) en una solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (1,1 ml) y 1,4-dioxano (7 ml) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió complejo $Pd(dppf)Cl_2$ con DCM (28,4 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con cloroformo/isopropanol 1:1 (2 x 20 ml), seguido de metanol/DCM 1:5. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró con metanol (20 ml) y los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con dietil éter (20 ml) y se secaron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (186 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, MeOD) 8,93 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,32 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,91 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,45 (t, J 5,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H). HPLC-MS: MH^+ m/z 466.

Ejemplo 7

1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-5-ona

Una solución del *Compuesto intermedio 16* (133 mg, 0,56 mmol) y el *Compuesto intermedio 6* (207 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y DMSO (0,5 ml) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió a una solución acuosa desgasificada con nitrógeno 2 M de K_2CO_3 (986 μ l) seguido de complejo $Pd(dppf)Cl_2$ con DCM (23 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 16 h. Se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (5 ml) y la fase orgánica se separó, y a continuación la fase acuosa se extrajo además con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por Biotage (cartucho SNAP de 10 g), eluyendo con un 0-100 % de EtOAc en heptanos, seguido de un 0-10 % de $(NH_3$ 7 N en MeOH) en DCM, para proporcionar un sólido de color pardo. Este material se trituró con MeOH para proporcionar el *compuesto del título* (47 mg, 18 %) en forma de un precipitado de color blanco. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,16 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,01 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,96 (d, J 10,5 Hz, 1H), 6,65 (t, J 29 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,39 (d, J 5,5 Hz, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,61 (s, 3H). LCMS: MH^+ 480/481.

Ejemplo 8

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla del *Compuesto intermedio* 6 (100 mg, 0,27 mmol), el *Compuesto intermedio* 17 (126 mg, 0,41 mmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2 M, 0,54 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, a continuación se añadió complejo bis[3-(difenil-fosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (11 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (67,4 mg, 53 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,91 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J 8,4 Hz, 1H), 6,78-6,43 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 471, TR 3,52 minutos.

Ejemplo 9

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió el *Ejemplo* 8 (900 mg, 1,91 mmol) en etanol (50 ml), y a continuación se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 204 mg). La suspensión se desgasificó usando vacío/nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura y presión ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se desgasificó a continuación usando vacío/nitrógeno y se filtró a través de Celite, lavando con MeOH (15 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con un 10-15 % de DCM en MeOH, para proporcionar el *compuesto del título* (571 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (t, J 7,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,62 (t, J 7,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,92 (d, J 12,3 Hz, 2H), 1,72-1,56 (m, 3H), 1,47 (s, 9H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 474, TR 3,22 minutos.

Ejemplo 10

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-benceno-1-sulfonamida

Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mmol) a una mezcla desgasificada exhaustivamente del *Compuesto intermedio* 6 (50 mg, 0,14 mmol) y ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (41 mg, 0,2 mmol) en solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,44 ml) y 1,2-dimetoxietano (2,2 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadieron cantidades adicionales de ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (41 mg, 0,2 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,44 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante un periodo adicional de 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (10 ml), y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) seguido de solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se trituró con una cantidad mínima de cloroformo, para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,06-9,00 (m, 2H), 8,28-8,22 (m, 2H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,48-7,10 (m, 7H), 4,48 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 445, TR 2,59 minutos.

Ejemplo 11

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-piridin-2-il]morfolina

Se agitaron el *Compuesto intermedio* 18 (90 % puro, 92,6 mg, 0,21 mmol) y morfolina (60 mg, 0,69 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó a 200 °C con irradiación de microondas durante un total de 2,5 h. La mezcla se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó con MeOH seguido de amoníaco 7 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco se concentraron al vacío y se purificaron por FCC, eluyendo con un 0-10 % de (amoníaco 7 M en MeOH) en DCM. El material en bruto se purificó adicionalmente por FCC, eluyendo con un 50-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (29,6 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,02 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,20-7,06 (m, 2H), 6,95-6,34 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 4H), 3,61-3,55 (m, 4H), 2,56 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 452, TR 3,43 minutos.

Ejemplo 12

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-[4-(metanosulfonil)piperazin-1-il]pirimidina

Una mezcla de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperazina (311 mg, 1,89 mmol) se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadieron el *Compuesto intermedio* 6 (153 mg, 0,42 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1,52 ml) y 1,2-dimetoxietano (4 ml). La mezcla se desgasificó exhaustivamente con nitrógeno, y a continuación se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h, a continuación se

enfrió y se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con DMSO/acetonitrilo 1:9 (20 ml) y se filtró. El residuo sólido se lavó con acetonitrilo (10 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (76 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,06 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,99 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,99-6,32 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,09-3,95 (m, 4H), 3,35-3,22 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 530, TR 2,91 minutos.

Ejemplo 13

3-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo

Se combinaron el *Compuesto intermedio 6* (50 mg, 0,136 mmol), el *Compuesto intermedio 19* (68 mg, 0,20 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,43 ml) en 1,2-dimetoxietano (2,2 ml) y se desgasificaron exhaustivamente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mol) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., y a continuación se diluyó con DCM (10 ml). La mezcla se lavó usando una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-100 % de EtOAc en heptanos. El material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (14,4 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (dd, J 13,0, 5,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (d, J 48,4 Hz, 2H), 2,08-1,92 (m, 3H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 497, TR 4,64 minutos.

Ejemplo 14

Ácido 2-{4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}acético, sal de formiato

Se suspendió el *Compuesto intermedio 20* (118 mg, 0,23 mmol) en THF (2 ml) y se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (59 μ l) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla se calentó suavemente con una pistola calentadora hasta que se obtuvo una solución. La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos. Se añadió una cantidad adicional de solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (30 μ l), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (30 μ l), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos, y a continuación se mantuvo a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 4 M a pH ~6 y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó sobre una columna de SAX. La columna se lavó abundantemente con MeOH, y a continuación una mezcla 1:9 de HCl acuoso 1 M/MeOH. Todas las fracciones contenían producto e impurezas, de modo que todo el material se recombinó y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el *compuesto del título* (23,4 mg, 19 %). δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,98 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,42-7,06 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,88-3,81 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 2,72-2,63 (m, 4H), 2,33 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 509, TR 1,91 minutos.

Ejemplo 15

2-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}acetamida

Se disolvió la sal de clorhidrato del Ejemplo 4 (126 mg, 0,26 mmol) en DMF (3 ml), a continuación se añadieron carbonato de cesio (252 mg, 0,77 mmol) y 2-bromoacetamida (37 mg, 0,27 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante un total de 20 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se trituró con agua (3 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (111,6 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,98 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,42-7,12 (m, 7H), 4,42 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,55-2,50 (m, 4H), 2,33 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 508, TR 1,68 minutos.

Ejemplo 16

[2-(Difluorometoxi)fenil]{2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metanol

Se disolvió el *Compuesto intermedio 21* (117 mg, 0,207 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se redisolvió en DCM (20 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml) seguido de solución salina saturada (10 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-2,5 % de $(NH_3$ 7 M en MeOH) en DCM. El material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa. Las fracciones de producto se combinaron y se extrajeron con DCM (4 x

10 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (50 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,85 (d, J 1,1 Hz, 1H), 8,66 (dd, J 4,1, 1,9 Hz, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (dd, J 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,16 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 3,54 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 467, TR 1,43 minutos.

Ejemplo 17

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-*N*-(oxolan-3-il)pirimidin-2-amina

Se disolvió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (50 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió clorhidrato de tetrahidrofuran-3-amina (117 mg, 0,95 mmol), seguido de carbonato de sodio (117,13 mg, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de presión y se diluyó con 1,2-dimetoxietano (2 ml). Se añadió el *Compuesto intermedio 6* (58 mg, 0,16 mmol), seguido de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,76 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0,03 mmol), y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (22 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,91 (s, 1H), 8,80 (d, J 4,1 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,32 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,91 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,72 (dd, J 9,1, 3,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,98 (m, J 4,9 Hz, 1H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 453, TR 2,51 minutos.

Ejemplo 18

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidina

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (200 mg, 1,26 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoro-piperidina (239 mg, 1,52 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y se calentaron durante 1 h a 100 °C con irradiación de microondas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. Se añadieron el *Compuesto intermedio 6* (200 mg, 0,54 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos. Se añadieron solución acuosa 2 M desgasificada de carbonato de potasio (0,81 ml) y complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (31 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con una cantidad adicional de EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-5 % de amoníaco/MeOH en DCM. El material se trituró a continuación en MeOH caliente, y los sólidos se filtraron, para proporcionar el *compuesto del título* (124 mg, 47 %) en forma de un sólido de color melocotón pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,16 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,30 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J 12,3, 7,4 Hz, 2H), 7,01-6,34 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,10-3,99 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,03 (tt, J 13,6, 5,8 Hz, 4H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 487, TR 4,55 minutos.

Ejemplo 19

6-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (150 mg, 0,95 mmol) y 2-oxa-6-azaespiro-[3.3]heptano oxalato (239 mg, 1,26 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadió trietilamina (0,18 ml, 1,26 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con MeOH (20 ml), y a continuación se concentró. Al aceite de color naranja resultante se añadieron el *Compuesto intermedio 6* (228 mg, 0,62 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (1,4 ml) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó exhaustivamente antes de la adición de complejo bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (36 mg, 0,04 mmol), y a continuación la mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h. Se añadió EtOAc (10 ml), y a continuación la mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-7 % de MeOH en DCM. El material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (21,2 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,04 (d, J 4,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,28 (t, J 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 4H), 4,35 (s, 4H), 4,32 (s, 2H), 2,57 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 465, TR 3,59 minutos.

Ejemplo 20

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-2,6-dimetilmorfolina

Se disolvió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (50 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió 2,6-dimetilmorfolina (117 μ l, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con irradiación de microondas

durante 1 h. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de presión y se diluyó con 1,2-dimetoxietano (2 ml). Se añadió el *Compuesto intermedio* 6 (77 mg, 0,21 mmol), seguido de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,76 ml), y la reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 100 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (10 ml), seguido de solución salina saturada (10 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (17,6 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,90 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,50 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,91 (t, *J* 74,0 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* 11,8 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,71-3,58 (m, 2H), 2,62 (dd, *J* 13,3, 10,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,24 (d, *J* 6,1 Hz, 6H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 481, TR 3,42 minutos.

Ejemplo 21

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico

Se cargaron el *Compuesto intermedio* 6 (120 mg, 0,326 mmol) y el *Compuesto intermedio* 22 (164 mg, 0,424 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con 1,4-dioxano (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (1 ml), y la mezcla se desgasificó. Se añadieron solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,815 ml, 1,63 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadieron cantidades adicionales de *Compuesto intermedio* 22 (164 mg, 0,424 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,815 ml, 1,63 mmol), la mezcla se desgasificó, y se añadió Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y DCM (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml), y a continuación las fases orgánicas combinadas se descartaron. La fase acuosa se ajustó a pH 1 mediante la adición de HCl 0,5 N (10 ml). La suspensión de color blanco resultante se filtró, y el lecho del filtro se lavó con agua (2 x 4 ml) y MeOH (4 ml). El sólido resultante se suspendió en MeOH (20 ml) y se calentó a reflujo, a continuación se dejó enfriar a t.a. antes de filtrarse, para proporcionar el *compuesto del título* (50 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,90 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H), 6,89 (t, *J* 74,0 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* 13,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,63 (tt, *J* 10,9, 3,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 2H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 495, TR 2,73 minutos.

Ejemplo 22

Ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

Se disolvió el *Compuesto intermedio* 25 (100 mg, 0,19 mmol) en THF (2 ml), a continuación se añadió solución acuosa 2 M de NaOH (0,29 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de solución acuosa 2 M de NaOH (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h y a continuación durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó a pH 5 usando solución acuosa 1 M de HCl. La fase acuosa se extrajo con isopropanol/cloroformo 1:1 (2 x 10 ml), a continuación la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Los sólidos resultantes se suspendieron en MeCN/MeOH/DMSO y se filtraron, para proporcionar el *compuesto del título* (7,7 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 12,27 (s, 1H), 8,97 (d, *J* 1,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 7,41-7,11 (t, *J* 75,6 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* 18,5, 7,6 Hz, 3H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (d, *J* 11,6 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* 10,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (d, *J* 15,4 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* 3,0 Hz, 1H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 493, TR 2,52 minutos.

Ejemplo 23

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se disolvieron el *Compuesto intermedio* 6 (150 mg, 0,41 mmol) y el *Compuesto intermedio* 26 (80 % puro, 164,21 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (713 μ l, 1,426 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, y a continuación se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (17 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cantidades adicionales de *Compuesto intermedio* 26 (50 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (240 μ l) y complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (5 mg) y la mezcla se calentó durante un periodo adicional de 2 h. Se añadieron cantidades adicionales de *Compuesto intermedio* 26 (50 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (240 μ l) y complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (5 mg) y la mezcla se calentó durante un periodo adicional de 3 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un 0-100 % de EtOAc en heptanos seguido de un 0-30 % de MeOH en DCM, para

proporcionar el *compuesto del título* (170 mg, 78 %). δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,96 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J 13,4, 7,2 Hz, 2H), 6,99-6,35 (m, 2H), 4,42 (d, J 13,9 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,20 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (d, J 13,6 Hz, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 6H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 537, TR 3,91 minutos.

Ejemplo 24

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó el *Ejemplo 23* (160 mg, 0,30 mmol) en THF (7 ml), se añadió solución acuosa 2 M de NaOH (1,49 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (25 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se calentó durante un periodo adicional de 1,5 h. La temperatura se aumentó a continuación a 110 °C y la mezcla se agitó durante 19 h. Se añadió una cantidad adicional de monohidrato de hidróxido de litio (25 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl 6 M hasta que se formó un precipitado de color blanco a pH 1. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (112,3 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, $DMSO-d_6$) 9,08 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 7,59-6,95 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 4,29 (d, J 13,1 Hz, 2H), 3,33 (t, J 10,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,01 (d, J 13,7 Hz, 2H), 1,40 (t, J 9,6 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 509, TR 2,99 minutos.

Ejemplo 25

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirimidina

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,632 mmol) y 3-metoxi-pirrolidina (64 mg, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió trietilamina (0,09 ml, 0,632 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C con irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase acuosa se concentró al vacío. Al sólido de color blanquecino resultante se añadieron el *Compuesto intermedio 6* (173 mg, 0,47 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (1,09 ml) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó exhaustivamente antes de la adición de complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (27 mg, 0,034 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,034 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con un 0-7 % de MeOH en DCM. El material se purificó adicionalmente a continuación por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (7,3 mg, 2 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,81-6,45 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,16-4,05 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,10 (m, 1H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 466, TR 2,77 minutos.

Ejemplo 26

Ácido 2-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol) y clorhidrato de ácido 2-azaespiro[3,3]-heptano-6-carboxílico (113 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml), y a continuación se añadió carbonato de potasio (131 mg, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. A la mezcla se añadieron el *Compuesto intermedio 6* (150 mg, 0,41 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,6 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, y a continuación se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (17 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se extrajo con agua (10 ml), seguido de solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (10 ml). Las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se mantuvo en reposo durante 10 minutos y el precipitado resultante se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (5 ml) y DCM (5 ml), y se secaron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (50,9 mg, 25 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,92 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,32 (t, J 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,90 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 4H), 2,45 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 507, TR 2,51 minutos.

Ejemplo 27

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidina-4-carboxílico

Se cargaron el *Compuesto intermedio 6* (120 mg, 0,326 mmol) y el *Compuesto intermedio 27* (164 mg, 0,424 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con 1,4-dioxano (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (1 ml) y se desgasificaron. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,815 ml, 1,63 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Se añadió una cantidad adicional de *Compuesto intermedio 27* (164 mg, 0,424 mmol) y la mezcla se desgasificó, y a continuación se añadió una cantidad adicional de Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con DCM (2 x 5 ml), y a continuación la fase acuosa se acidificó a pH 1-2 mediante la adición de HCl acuoso 1 M. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se recogió un residuo de color pardo, que no se disolvió en ninguna de las fases, y se purificó por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,94 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,93 (t, *J* 74,0 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* 13,3 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,77 (d, *J* 13,2 Hz, 2H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 511, TR 2,41 minutos.

Ejemplo 28

Ácido (3S)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-3-carboxílico

Se cargaron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (65 mg, 0,41 mmol), ácido (3S)-piperidina-3-carboxílico (56 mg, 0,431 mmol) y carbonato de potasio (57 mg, 0,41 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con DMF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 60 minutos. A la mezcla se añadieron el *Compuesto intermedio 6* (100 mg, 0,271 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,16 ml, 1,231 mmol). La mezcla se desgasificó, se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (17 mg, 0,021 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y agua (10 ml), y la fracción acuosa se lavó con DCM (10 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 1, y a continuación se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (30 mg, 15 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,98 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,44-7,10 (m, 5H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,52 (d, *J* 13,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,05 (t, *J* 11,0 Hz, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,01 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 1,79-1,59 (m, 2H), 1,44 (c, *J* 11,9 Hz, 1H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 495, TR 2,84 minutos.

Ejemplo 29

Formiato de 5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)piperazin-1-il]pirimidina

Se agitaron el *Ejemplo 4* (132 mg, 0,29 mmol) y carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) durante 10 minutos antes de la adición de 5-(clorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (35 mg, 0,29 mmol) en dos porciones, con 30 minutos de separación. La mezcla se agitó durante 6 h a t.a., y a continuación se dejó reposar durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua seguido de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un 10-50 % de MeOH en DCM. El material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (20,9 mg, 13 %). δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆) 8,97 (d, *J* 6,2 Hz, 3H), 8,79 (s, 1H), 7,57-6,95 (m, 6H), 4,42 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,33 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 534, TR 2,02 minutos.

Ejemplo 30

Ácido (3R)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-3-carboxílico

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol) y ácido (3R)-piperidina-3-carboxílico (82 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) y se agitaron durante 2 h a 80 °C. A la mezcla se añadieron el *Compuesto intermedio 6* (120 mg, 0,32 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,48 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, y a continuación se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (13 mg, 0,016 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se extrajo con agua (10 ml), seguido de solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (10 ml). Las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se mantuvo en reposo durante 10 minutos y el precipitado resultante se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (5 ml) y se secaron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (50,6 mg, 31 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 12,33 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,41-7,12 (t, *J* 74,2 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* 6,4 Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H), 4,72 (d, *J* 10,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* 12,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,17 (t, *J* 11,8 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* 11,0 Hz, 1H), 2,41 (t, *J* 10,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,01 (d, *J* 9,8 Hz, 1H), 1,68 (dt, *J* 23,0, 12,2 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* 12,2 Hz, 1H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 495, TR 2,84 minutos.

Ejemplo 31

Ácido 1-[5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1-hidroxietil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico

Se suspendió el *Compuesto intermedio* 29 (85 mg, 0,15 mmol) en THF (3 ml), a continuación se añadió solución acuosa 2 M de NaOH (0,77 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 7 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se acidificó con solución acuosa 1 N de HCl hasta pH 4-5. La mezcla se extrajo con isopropanol/cloroformo 1:1 (2 x 25 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (68 mg, 76 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 9,47 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,86 (dd, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (t, J 7,4 Hz, 1H), 8,00 (td, J 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J 73,9 Hz, 1H), 5,34-5,20 (m, 2H), 3,83-3,67 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (tt, J 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,60 (dd, J 13,4, 3,2 Hz, 2H), 2,25 (c, J 10,9 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 524, TR 2,50 minutos.

Ejemplo 32

Formiato de ácido 1-[5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico

Se suspendió el *Compuesto intermedio* 31 (47 % puro, 25 mg, 0,02 mmol) en THF (5 ml), a continuación se añadió solución acuosa 2 M de NaOH (0,11 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se acidificó con solución acuosa 1 N de HCl hasta pH 3-4. La mezcla se extrajo con isopropanol/cloroformo 1:1 (2 x 25 ml), se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (5,2 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,96-8,86 (m, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,42-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,73 (t, J 74,0 Hz, 1H), 5,08 (c, J 7,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J 13,4 Hz, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,84 (d, J 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,62 (m, 2H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 509, TR 2,83 minutos.

Ejemplo 33

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil](metoxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico

Se cargaron el *Compuesto intermedio* 32 (63 mg, 0,158 mmol) y el *Compuesto intermedio* 22 (79 mg, 0,208 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con 1,4-dioxano (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (1 ml) y la mezcla se desgasificó. Se añadieron solución acuosa 2 M desgasificada de carbonato de sodio (0,395 ml, 0,791 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. Se añadió una cantidad adicional de *Compuesto intermedio* 22 (79 mg, 0,208 mmol) y la mezcla se desgasificó. A continuación se añadieron solución acuosa 2 M desgasificada de carbonato de sodio (0,395 ml, 0,791 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. Se añadió una cantidad adicional de *Compuesto intermedio* 22 (79 mg, 0,208 mmol) y la mezcla se desgasificó. A continuación se añadieron solución acuosa 2 M desgasificada de carbonato de sodio (0,395 ml, 0,791 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,01 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y agua (10 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (10 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 1-2 mediante la adición de solución acuosa 0,5 M de HCl (10 ml), y a continuación se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (20 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,05 (d, J 1,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,32 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,08 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,44 (t, J 73,7 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,71 (d, J 13,5 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 525, TR 3,00 minutos.

Ejemplo 34

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil](metoxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]-1,4-di-azepan-5-ona

Una mezcla del *Compuesto intermedio* 16 (90 % puro, 120 mg, 0,46 mmol) y el *Compuesto intermedio* 32 (200 mg, 0,5 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (4 ml) y DMSO (0,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (2 M, 800 μ l), seguido de complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (19 mg, 0,02 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (5 ml) y la solución se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fase acuosa se extrajo además con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con un 0-6 % de

(NH₃ 7 M en MeOH) en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (107 mg, 46 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,75 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,37 (dc, *J* 15,0, 7,3, 6,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,46 (t, *J* 73,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,13 (d, *J* 5,6 Hz, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,38 (t, *J* 6,5 Hz, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,59 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 510, TR 2,61 minutos.

5

Ejemplo 35

Ácido 1-[5-(3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico

- 10 Una mezcla de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol) y trifluoroacetato de 3-carboxipirrolidin-1-io (200 mg, 0,87 mmol) se calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadieron el *Compuesto intermedio* 6 (150 mg, 0,41 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,65 ml) y 1,2-dimetoxietano (4 ml). La mezcla se desgasificó exhaustivamente, y a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,04 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a
- 15 t.a., y a continuación se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (8,9 mg, 5 %) en forma de un sólido de color castaño. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 8,93 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,53-6,93 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,55 (c, *J* 6,9 Hz, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H).
- 20 Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 481, TR 2,44 minutos.

Ejemplo 36

Ácido 2-[4-[5-(3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propanoico

- 25 Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol) y ácido 2-(piperazin-1-il)propanoico (100 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió carbonato de potasio (131 mg, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h. A la mezcla se añadieron el *Compuesto intermedio* 6 (150 mg, 0,41 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,6 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se desgasificó
- 30 con nitrógeno, y a continuación se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]-hierro dicloropaladio diclorometano (25 mg, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se extrajo con agua (10 ml), seguido de solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con isopropanol/cloroformo 1:1 (20 ml), y a continuación la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para
- 35 proporcionar el *compuesto del título* (43,8 mg, 21 %). δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,97 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,26 (t, *J* 15 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* 6,2 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (dt, *J* 14,1, 6,9 Hz, 4H), 3,24 (c, *J* 7,0 Hz, 1H), 2,65 (dt, *J* 16,1, 4,3 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,19 (d, *J* 7,0 Hz, 3H). Método A de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 524, TR 3,15 minutos.

Ejemplo 37

4-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-2-ona

- 45 Una mezcla de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol) y piperazin-2-ona (63 mg, 0,632 mmol) se calentó en 1,4-dioxano (2 ml) con irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadieron el *Compuesto intermedio* 5 (160 mg, 0,417 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1,516 ml, 3,03 mmol) y 1,2-dimetoxietano (1 ml). La mezcla se desgasificó exhaustivamente, y a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de nitrógeno durante
- 50 8 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (10 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DMSO caliente (2 ml), se dejó enfriar y se filtró. Los sólidos se lavaron con MeOH (2 x 2 ml), y los filtrados combinados se purificaron por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (10 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,98 (m, 3H), 8,91-8,85 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* 5,7, 3,7 Hz, 1H), 7,38 (dt, *J* 7,4, 3,7 Hz, 2H), 7,23-6,88 (m, 2H), 6,55 (d, *J*
- 55 4,1 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* 4,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,31 (t, *J* 6,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH⁺ *m/z* 482, TR 2,05 minutos.

Ejemplo 38

- 60 3-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-7-ona

- A una solución del *Compuesto intermedio* 33 (0,33 g, 0,815 mmol) se añadieron el *Compuesto intermedio* 6 (0,3 g, 0,81 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (4,07 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla se desgasificó
- 65 con nitrógeno durante 15 minutos, y a continuación se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (34 mg, 0,04 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de la

refrigeración a t.a., la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-100 % de MeOH en DCM. El residuo en bruto se trituró con MeOH caliente, y a continuación el precipitado resultante se filtró y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (47,3 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,97 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,78 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J 5,7 Hz, 1H), 7,42-7,09 (m, 5H), 4,89-4,81 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,29 (d, J 14,1 Hz, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,81-1,57 (m, 4H). Método D de HPLC-MS: MH+ m/z 506, TR 2,51 minutos.

Ejemplo 39

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-piridin-2-il]piperazina

Se agitó el *Compuesto intermedio 34* (35 mg, 0,06 mmol) en DCM (0,2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos, antes de purificarse usando un cartucho de SCX, para proporcionar el *compuesto del título* (26,2 mg, 90 %) en forma de un sólido vítreo de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,99 (s, 1H), 8,54 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19-7,05 (m, 2H), 6,94-6,33 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,54 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH+ m/z 451, TR 1,62 minutos.

Ejemplo 40

3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

Se disolvieron el *Compuesto intermedio 6* (200 mg, 0,54 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (170 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió carbonato de potasio 2 M en agua (0,8 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (20 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), y a continuación se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El sólido de color naranja oscuro resultante se purificó por FCC, eluyendo con un 0-100 % de EtOAc en heptanos seguido de un 0-10 % de MeOH en EtOAc, para proporcionar el *compuesto del título* (159 mg, 79 %) en forma de un sólido de color melocotón. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,87 (d, J 1,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,17-7,01 (m, 3H), 6,93-6,29 (m, 3H), 4,32 (c, J 2,5 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,88 (t, J 5,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H). Método A de HPLC-MS: MH+ m/z 372, TR 3,74 minutos.

Ejemplo 41

1-[4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-piperidin-1-il]etan-1-ona

Se disolvió el *Compuesto intermedio 35* (100 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 ml), y a continuación se añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,49 mmol) y anhídrido acético (23,12 μ l, 0,24 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, a continuación se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (56 mg, 55 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,93 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,78 (t, J 13,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,94 (d, J 13,6 Hz, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 3,18 (td, J 13,3, 2,5 Hz, 1H), 2,65 (td, J 13,1, 2,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,92 (d, J 13,0 Hz, 1H), 1,67 (dtd, J 25,5, 12,6, 6,2 Hz, 2H). Método D de HPLC-MS: MH+ m/z 415, TR 2,10 minutos.

Ejemplo 42

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-metilpiridin-2-il]piperazin-2-ona

Se añadió el *Compuesto intermedio 36* (100 mg, 0,25 mmol) a piperazin-2-ona (75 mg, 0,75 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) en un tubo de microondas. La mezcla se agitó a 200 °C con irradiación de microondas durante 1,5 h, y a continuación a 220 °C durante 1 h. La mezcla se purificó usando un cartucho de SCX, y a continuación se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (61,2 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 9,01 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 6,91-6,26 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,90 (t, J 5,1 Hz, 2H), 3,49 (s a, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH+ m/z 479, TR 3,02 minutos.

Ejemplo 43

6-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona

Una mezcla del *Compuesto intermedio 6* (300 mg, 0,81 mmol), ácido (2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)borónico (216,29 mg, 1,22 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (1,63 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, a continuación se añadió complejo bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (33 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se

enfrió a t.a., se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC, y a continuación se recrystalizó en MeOH, para proporcionar el *compuesto del título* (39 mg, 10 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,54 (s, 1H), 8,98 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,27 (m, 2H), 7,27-7,08 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH+ m/z 421, TR 2,48 minutos.

Ejemplo 44

Ácido 1-[5-(3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico

Se disolvió el *Compuesto intermedio* 38 (38 mg, 0,07 mmol) en etanol (1,5 ml) y se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de potasio (36,5 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h, y a continuación el calentamiento se continuó durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se filtró. Se recogió un sólido, que se lavó con etanol (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino. El filtrado se evaporó para proporcionar un sólido de color blanquecino. Este material se trituró con EtOAc caliente para proporcionar un sólido de color blanquecino. Todos los sólidos y el filtrado se combinaron y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (8,5 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,95 (s, 1H), 8,73 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (dd, J 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,45-7,07 (m, 5H), 6,94 (d, J 9,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (d, J 13,3 Hz, 2H), 2,99 (t, J 11,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,87 (d, J 10,7 Hz, 2H), 1,53 (c, J 11,2 Hz, 2H), más 1 señal oscurecida por un pico de DMSO. Método D de HPLC-MS: MH+ m/z 494, TR 2,10 minutos.

Ejemplo 45

1-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il]-4-metilpiperidina-4-carboxilato de potasio

Se disolvió el *Compuesto intermedio* 39 (65 mg, 0,08 mmol) en etanol (3 ml) y se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de potasio (61 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de solución acuosa 2 M de hidróxido de potasio (0,24 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió una cantidad adicional de solución acuosa 2 M de hidróxido de potasio (0,30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 2. La mezcla se repartió entre isopropanol/cloroformo 1:10 (6 ml) y agua (3 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo además en isopropanol/cloroformo 1:10 (2 x 6 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (6 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, para dar un sólido de color amarillo (55 mg). Una segunda porción del *Compuesto intermedio* 39 (45 mg, 0,12 mmol) se hidrolizó usando el procedimiento anterior para proporcionar un sólido de color amarillo (32 mg). Los lotes se disolvieron en isopropanol/cloroformo 1:10 (3 ml), se combinaron y se evaporaron. El sólido de color amarillo resultante (82 mg) se disolvió en etanol (5 ml), y a continuación se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de potasio (79 μ l). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, antes de calentarse a 50 °C durante 2 h, y a continuación a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción recordaba una suspensión. La mezcla enfriada se evaporó, y el sólido resultante se disolvió en una mezcla de isopropanol (7 ml) y agua (3 ml) por calentamiento con una pistola calefactora. La solución resultante se agitó a t.a. durante 20 minutos, y a continuación se evaporó, para proporcionar el *compuesto del título* (80 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,93 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J 2,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,41-7,06 (m, 5H), 6,89 (d, J 9,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (d, J 13,2 Hz, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,07 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH+ m/z 508, TR 2,27 minutos.

Ejemplo 46

3-[2,5-Diclorofenil]metil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina

Una mezcla del *Compuesto intermedio* 41 (183 mg, 0,47 mmol), yodo (119 mg, 0,47 mmol), ácido fosfínico (0,1 ml) y ácido acético (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron solución acuosa de NaOH (2 M) y DCM, y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:hexanos, 0 a 100 %, a continuación MeOH: EtOAc, 0 a 20 %), y a continuación se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (17 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,94 (d, J 0,9 Hz, 1H), 8,64 (d, J 0,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J 2,4 Hz, 1H), 4,47 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,25 (3H, s). HPLC-MS: MH+ m/z 372, TR 2,15 minutos.

Ejemplo 47

Ácido 3-[5-(3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-6-carboxílico

A una solución del *Compuesto intermedio 43* (55,5 mg, 0,104 mmol) se añadió una solución 2 M de hidróxido de potasio en agua (0,052 ml, 0,104 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h y se dejó reposar a t.a. durante 48 h. Se añadió una cantidad adicional de solución 2 M de hidróxido de potasio en agua (0,052 ml, 0,104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante un periodo adicional de 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y la mezcla se concentró hasta ~2 ml, y a continuación el sólido resultante se filtró y se lavó con dietil éter. El sólido se disolvió en agua/DMSO (~6 ml) mediante ultrasonidos y calentamiento. El sólido precipitado se descartó, y el filtrado se concentró al vacío para producir un sólido que se trituró en DMSO/agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se descartó. El nuevo filtrado se lavó con dietil éter (2 x 2 ml). El extracto acuoso se acidificó a pH 5 usando una solución acuosa 1 M de HCl, y a continuación se extrajo con dietil éter (1 x 2 ml) e isopropanol:cloroformo (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron. El sólido resultante se purificó adicionalmente por trituración en EtOAc, para proporcionar el *compuesto del título* (11 mg, 19 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,28 (s, 1H), 8,97 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,76 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,41-7,10 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 4,26 (dd, J 13,7, 2,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, J 13,7, 4,7 Hz, 1H), 3,78 (dt, J 12,1, 5,8 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J 13,6, 8,5, 5,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,28 (dd, J 9,1, 4,2 Hz, 1H), 0,78-0,70 (m, 1H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 507, TR 2,80 minutos.

Ejemplo 48

2-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]propan-2-ol

Una mezcla del *Compuesto intermedio 6* (0,5 g, 1,36 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (0,5 g, 1,89 mmol), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (30 mg, 0,037 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (3 ml) en 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:hexanos, 80 a 100 %). El material resultante se trituró en dietil éter, se filtró, se lavó con dietil éter y se secó, para dar el *compuesto del título* (64 mg, 10 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,37 (s, 2H), 9,09 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (m, 6H). HPLC-MS: MH^+ m/z 426, TR 1,99 minutos.

Ejemplo 49

Ácido (1R,4R)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1-carboxílico

Se disolvió el *Compuesto intermedio 45* (158 mg, 0,3 mmol) en etanol (5 ml), se añadió etóxido de sodio (62 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Se añadió agua (4 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 22 h. Se añadió una solución acuosa 6 M de hidróxido de sodio (0,25 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y a continuación se diluyó con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (10 ml) y se lavó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se descartó. La fase acuosa se acidificó a pH 5 usando solución acuosa 6 M de cloruro de hidrógeno para dar una solución turbia, que se extrajo con una mezcla de 2-propanol:cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa. El material resultante (30 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (3 ml). Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de potasio (70 μ l), y la mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que se obtuvo una solución. La solución se concentró hasta sequedad, se añadió agua (1 ml) y la solución se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (29 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,28 (s, 2H), 9,05 (s, 2H), 7,43-7,08 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 2,76 (tt, J 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 494, TR 2,82 minutos.

Ejemplo 50

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-piridina-2-carbonitrilo

Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (16 mg, 0,01 mmol) a una mezcla desgasificada exhaustivamente del *Compuesto intermedio 6* (50 mg, 0,14 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo (47 mg, 0,2 mmol) en solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,22 ml) y 1,2-dimetoxietano (1,1 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (10 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de un 0-2 % de metanol en DCM. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (24 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,18-9,05 (m, 2H), 8,40 (dd, J 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 7,01 (dd, J 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,66 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 392, TR 3,13 minutos.

Ejemplo 515-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-piridina-3-carbonitrilo

- 5 Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (31,4 mg, 0,03 mmol) a una mezcla desgasificada exhaustivamente del *Compuesto intermedio* 6 (100 mg, 0,27 mmol) y ácido (5-ciano-piridin-3-il)borónico (60,27 mg, 0,41 mmol) en una solución 2 M de carbonato de sodio en agua (0,65 ml) y 1,2-dimetoxietano (3,3 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml). La mezcla se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml) y solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (8 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,21 (d, J 2,2 Hz, 1H), 9,06 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,54 (t, J 2,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 7,04-6,35 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 392, TR 2,98 minutos.

Ejemplo 521-[4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]etan-1-ona

- 20 Se añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,49 mmol) y anhídrido acético (23,23 μ l, 0,25 mmol) a una suspensión del *Compuesto intermedio* 46 (100 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (55,5 mg, 55 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,96 (s, 1H), 7,69 (d, J 10,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J 14,4 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,94 (t, J 8,5 Hz, 1H), 6,82-6,42 (m, 2H), 4,28 (d, J 5,8 Hz, 3H), 4,18 (d, J 2,8 Hz, 1H), 3,82 (t, J 5,7 Hz, 1H), 3,66 (t, J 5,7 Hz, 1H), 2,56 (d, J 1,8 Hz, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,15 (d, J 19,0 Hz, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 413, TR 2,31 minutos.

Ejemplo 534-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-(metanosulfonyl)piperidina

- 35 Se suspendió el *Compuesto intermedio* 35 (100 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente y se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,49 mmol), seguido de anhídrido metanosulfónico (42,6 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (83 mg, 75 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,04 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,31 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J 16,7, 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,94 (d, J 12,0 Hz, 2H), 3,85-3,56 (m, 1H), 2,82 (d, J 6,0 Hz, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,08 (d, J 12,3 Hz, 2H), 1,81 (cd, J 12,5, 4,0 Hz, 2H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 451, TR 2,35 minutos.

Ejemplo 543-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-(metanosulfonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

- 45 Se agitó el *Compuesto intermedio* 47 (80 % de pureza, 110 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió trietilamina (42 μ l, 0,3 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonyl (47 μ l, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con un 0 a un 50 % de diclorometano en una solución al 10 % de metanol en diclorometano, para proporcionar el *compuesto del título* (62 mg, 64 %) en forma de un aceite de color naranja oscuro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,28 (dd, J 13,9, 6,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J 5,5 Hz, 1H), 6,64 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,52 (c, J 6,3 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,97 (dd, J 16,7, 4,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,17 (ddd, J 17,8, 11,8, 6,3 Hz, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 475, TR 2,73 minutos.

Ejemplo 554-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,3-tiazol-2-il]morfolina

- 60 Se disolvieron el *Compuesto intermedio* 6 (150 mg, 0,41 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]morfolina (180 mg, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución 2 M de carbonato de potasio en agua (0,6 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, y a continuación se añadió complejo Pd(dppf) Cl_2 con diclorometano (30 mg, 0,04 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h, y a continuación a 100 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y a continuación se lavó con agua (2 x 10 ml) y

solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido en bruto de color verde oscuro resultante se purificó sucesivamente por cromatografía sobre sílice, eluyendo con un 0 a un 100 % de acetato de etilo en heptano y de un 0 a un 10 % de metanol en acetato de etilo, y a continuación por HPLC preparativa (Método A), para proporcionar el *compuesto del título* (45 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,90 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,98-6,33 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,89-3,74 (m, 4H), 3,58-3,44 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). Método A de HPLC-MS: MH^+ m/z 458, TR 3,81 minutos.

Ejemplo 56

3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-6-(3,6-dihidro-2H-tioplan-4-il)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

Se combinaron el *Compuesto intermedio* 6 (50 mg, 0,136 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-tioplan-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46,07 mg, 0,2 mmol) y una solución 2 M de bicarbonato de sodio en agua (0,43 ml) en 1,2-dimetoxietano (2,2 ml) y la mezcla se desgasificó exhaustivamente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (16 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó usando diclorometano (10 ml). La mezcla se lavó usando una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml) y solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El aceite de color naranja en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con un 0 a un 100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (23,5 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,94 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,88 (t, J 4,4 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,39 (dd, J 12,7, 10,5 Hz, 2H), 2,88 (t, J 5,8 Hz, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,55 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 388, TR 3,06 minutos.

Ejemplo 57

6-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

Véase el *Compuesto intermedio* 6.

Ejemplos 58 y 59

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil](metoxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona (Isómeros A y B)

El *Ejemplo* 34 (96 mg) se separó en sus enantiómeros componentes usando SFC sobre Chiralcel OD-H, eluyendo con un 12 % de isopropanol: 88 % de CO_2 , para proporcionar el *Isómero A* (40,5 mg) en forma de un sólido pálido y el *Isómero B* (37,9 mg) en forma de un sólido pálido.

Isómero A (Ejemplo 58): δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,06 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,09 (d, J 8,7 Hz, 1H), 6,46 (t, J 73,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,13 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

Isómero B (Ejemplo 59): δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,09 (d, J 8,7 Hz, 1H), 6,45 (t, J 73,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplos 60 y 61

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-2-ona (Isómeros A y B)

El *Ejemplo* 37 (130 mg) se separó en sus enantiómeros componentes usando SFC sobre Chiralcel OD-H de 25 cm, eluyendo con MeOH + un 0,1 % de dietilamina, para proporcionar el *Isómero A* (10 mg) en forma de un sólido de color pardo claro y el *Isómero B* (12 mg) en forma de un sólido de color pardo claro.

Isómero A (Ejemplo 60): δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,98 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (dd, J 5,6, 3,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,23-6,91 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Isómero B (Ejemplo 61): δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,98 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (dd, J 5,7, 3,7 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,22-6,90 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 62

[2-(Difluorometoxi)fenil]{2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metanol (Isómero B)

El *Ejemplo 16* (150 mg) se separó en sus enantiómeros componentes usando HPLC sobre Chiralcel OD-H de 25 cm, eluyendo con un 15 % de EtOH:85 % de heptanos + un 0,1 % de dietilamina, para proporcionar el *compuesto del título* (36 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, acetona- d_6) 8,85 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,67 (dd, J 10,2, 1,8 Hz, 2H), 8,15 (dd, J 7,0, 2,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,41 (ddt, J 10,6, 7,3, 3,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,05-6,71 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 2,93-2,84 (m, 4H + agua), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 63

(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Véase el *Compuesto intermedio 25*.

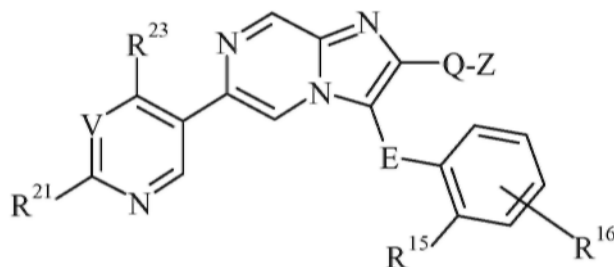
Ejemplo 64

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-(metanosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

Se suspendió el *Compuesto intermedio 46* (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente, y a continuación se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,49 mmol), seguido de anhídrido metanosulfónico (43 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, y a continuación se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (52 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,40 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,00 (d, J 2,9 Hz, 2H), 3,52 (t, J 5,7 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,55 (s, 3H). Método D de HPLC-MS: MH^+ m/z 449, TR 2,60 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIB) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo:



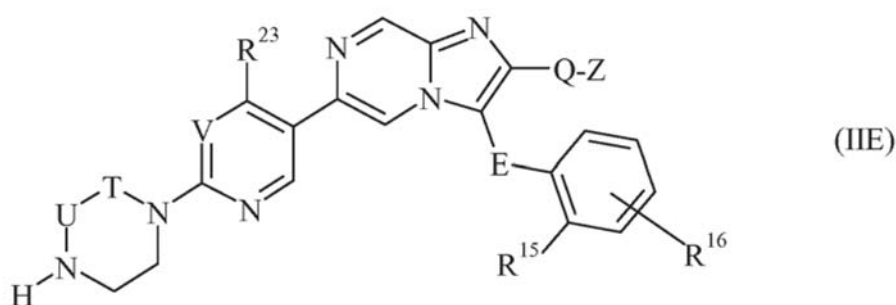
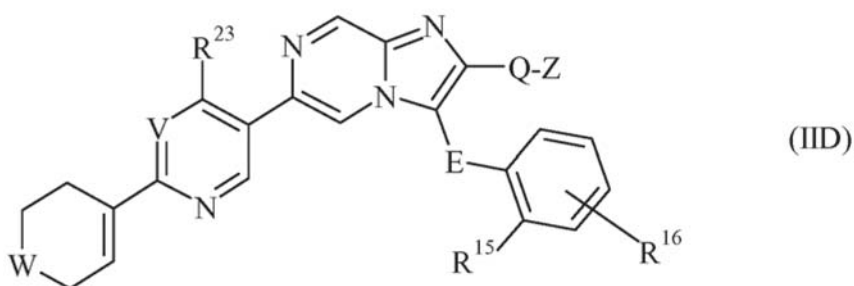
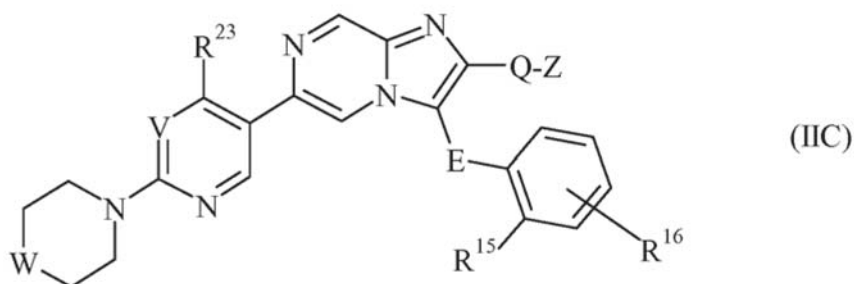
(IIB)

en la que

- 10 E representa -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(CH₃)-, o -C(CH₃)(OH)-;
Q representa -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- o -CH₂OCH₂-;
Z representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxociclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, etil-piperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzoimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxycarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo o morfolinilcarbonilfenilo;
V representa C-R²² o N;
R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; y
R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)alquilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquilamino C₃₋₇, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₄₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heterobicioalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo C₁₋₆, tetrazolil-alquilo C₁₋₆ y aminocarbonilalquilo

C₁₋₆;
R²² representa hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁₋₆; y
R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R²¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R²¹ representa 2-hidroxiprop-2-ilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIC), (IID) o (IIE) o un N-óxido del
10 mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo:



15 en la que

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;

U representa C(O) o S(O)₂;

W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³);

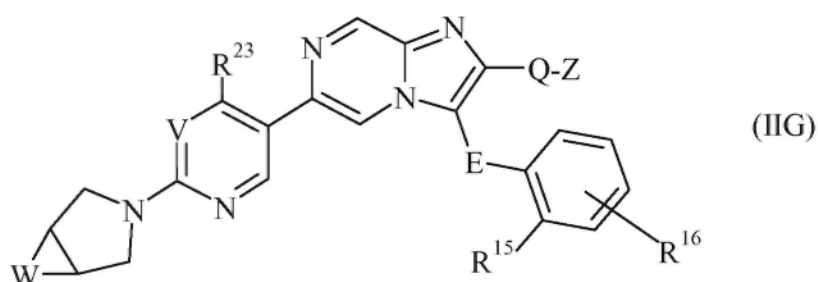
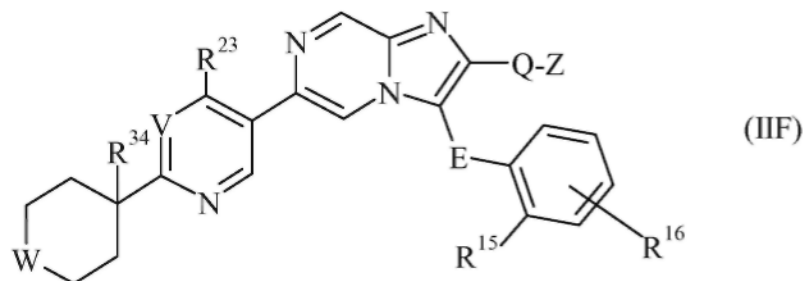
- 20 R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, tetrazolilalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo C₁₋₆;

- 25 R³² representa halógeno, alcoxi C₁₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil (C₂₋₆)alquilo C₁₋₆, tetrazolilo o aminocarbonilo;

R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o amino; y

E, Q, Z, V, R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIF) o (IIG) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo:



5 en la que

R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o dialquilamino C₁₋₆;

10 E, Q, Z, V, R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se definen en la reivindicación 1; y
W es como se define en la reivindicación 4.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R³⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que E representa -CH₂- o -CH(CH₃)-.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Q representa -CH₂-.

20 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Z representa hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R¹⁵ representa difluorometoxi.

25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

- 5-[3-(2,5-diclorobencil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-1H-piridin-2-ona;
[2-(difluorometoxi)fenil][6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
30 5-[3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metoxi-piridina;
5-[3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-(piperazin-1-il)pirimidina;
5-[3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]piridin-2(1H)-ona;
4-(5-[3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirimidin-2-il)piperazin-2-ona;
1-(5-[3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-5-ona;
35 4-[5-[3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridin-2-il]morfolina;
5-[3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-[4-(metanosulfonil)piperazin-1-il]pirimidina;
ácido 2-[4-[5-[3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-il]piperazin-1-il]acético;
2-[4-[5-[3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-il]piperazin-1-il]acetamida;
[2-(difluorometoxi)fenil][2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
40 5-[3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-N-(oxolan-3-il)pirimidin-2-amina;
5-[3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidina;
6-[5-[3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-il]-2-oxa-6-
azaespiro[3.3]heptano;

- 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-morfolina;
 ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico;
 ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il)-3-
 5 azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-metil-piperidina-4-
 carboxilato de etilo;
 ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-metilpiperidina-4-
 carboxílico;
 5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-2-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirimidina;
 10 ácido 2-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-2-
 azaespiro[3.3]heptano-6-carboxílico;
 ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidina-4-
 carboxílico;
 ácido (3*S*)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-3-
 15 carboxílico;
 5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-2-[4-(1-*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il-metil)piperazin-1-
 il]pirimidina;
 ácido (3*R*)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-3-
 carboxílico;
 20 ácido 1-[5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1-hidroxietil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]-pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-4-
 carboxílico;
 ácido 1-[5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil](metoxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidina-4-
 carboxílico;
 25 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil](metoxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona;
 ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico;
 ácido 2-[4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-1-
 il]propanoico;
 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-2-ona;
 30 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-
 7-ona;
 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-piridin-2-il]piperazina;
 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-4-metilpiridin-2-il]piperazin-2-ona;
 ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico;
 35 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-piridin-2-il]-4-metilpiperidina-4-carboxilato
 de potasio;
 ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-
 azabicyclo[4.1.0]heptano-6-carboxílico;
 2-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]propan-2-ol;
 40 ácido (1*R*,4*R*)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohexano-1-
 carboxílico;
 5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-piridina-2-carbonitrilo;
 5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-piridina-3-carbonitrilo; y
 (1*R*,5*S*,6*r*)-3-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-pirimidin-2-il)-3-
 45 azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo.

12. Un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular, o un trastorno oncológico.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende además un ingrediente farmacéuticamente activo adicional.